



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Departamento de Especialidades Quirúrgicas y
Bioquímica

TESIS DOCTORAL

“CIRUGÍA DE DIABETES TIPO 1 y 2”


Alexander Reyes Ortiz

Málaga 2015



**Publicaciones y
Divulgación Científica**

AUTOR: Alexander Reyes Ortiz

 <http://orcid.org/0000-0001-6672-5280>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

Manuel García Caballero, Catedrático de Cirugía de la Universidad de Málaga.

José Manuel Martínez Moreno, Doctor en Medicina y Cirugía. Departamento de Especialidades Quirúrgicas y Bioquímica. Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

CERTIFICAN:

Que Alexander Reyes Ortiz, ha realizado personalmente y bajo nuestra dirección el trabajo de Tesis Doctoral **"Cirugía de Diabetes Tipo 1 y 2"**, que ha sido concluido con todo aprovechamiento, habiendo los que suscriben revisado esta tesis y estando conformes con su presentación para ser juzgada.

Málaga, 15 de Junio de 2015

Prof Dr Manuel Garcíacaballero

Dr José Manuel Martínez
Moreno

Agradecimientos

Debo agradecer de manera especial y sincera al Profesor Dr. Manuel Garcíacaballero por aceptarme para realizar esta tesis doctoral bajo su dirección. Su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas han sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como investigador. Las ideas propias, siempre enmarcadas en su orientación y rigurosidad, han sido la clave del buen trabajo que hemos realizado juntos, el cual no se puede concebir sin su siempre oportuna participación. Le agradezco también el haberme facilitado siempre los medios suficientes para llevar a cabo todas las actividades propuestas durante el desarrollo de esta tesis, y por supuesto su amistad.

Quiero expresar también mi más sincero agradecimiento a mi co-director el Dr. José Manuel Martínez Moreno por su importante aporte y participación activa en el desarrollo de esta tesis. Debo destacar, por encima de todo, su disponibilidad y paciencia que me hizo perseverar benéficamente tanto a nivel científico como personal. No cabe duda que su participación ha enriquecido el trabajo realizado y, además, ha significado el surgimiento de una sólida amistad.

Debo expresar además, mi más sincera gratitud al equipo quirúrgico los Doctores Mata, Osorio y Mínguez, quienes que me han brindado su apoyo en este proyecto, así como su gran amistad y empuje para lograr mis metas.

El agradecimiento más profundo y sentido va para mi familia. Sin su apoyo, colaboración e inspiración habría sido imposible llevar a cabo esta dura empresa. A mis padres, Carmen y José, por su ejemplo de lucha y honestidad. A mi hermana Leticia por su tenacidad y superación. A mi hermano José por su paciencia, inteligencia y apoyo. A mis sobrinos (a) Elizabeth, Yohvan, Josette, Frida y Axel por su paciencia, apoyo y amor... ¡Por ellos y para ellos!

A Fátima por siempre estar a mi lado en las buenas y en las malas; por su comprensión, paciencia y amor, dándome ánimos de fuerza y valor para seguir a delante.

Y por supuesto, dedico esta tesis a DIOS, a Santo Tomás de Aquino, patrono de los estudiantes y a la Virgen de Guadalupe, quienes inspiraron mi espíritu para la conclusión de esta tesis doctoral.

Índice

ABREVIATURAS

Planteamiento general y justificación del estudio.

Abstract

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	Metabolismo glucémico y lipídico en el humano	1
1.1.1.	Rutas metabólicas	3
1.2.	El tracto digestivo y su relación con la homeostasis de la glucemia	9
1.2.1.	Microbiota intestinal	9
1.2.2.	Hormonas gastrointestinales	13
1.2.3.	Teorías intestinales	14
1.3.	Páncreas y su actividad beta-celular	17
1.3.1.	Insulina	17
1.3.2.	Índice HOMA	20
1.3.3.	Células β -pancreáticas	20
1.3.4.	Apoptosis	21
1.3.5.	Proliferación y diferenciación celular β pancreática	23
1.4.	Hiper glucemia, el inicio	25
1.4.1.	Resistencia a la insulina	25
1.4.2.	Resistencia a la insulina en músculo	26
1.4.3.	Resistencia a la insulina inducida por ácidos grasos	27
1.4.4.	Resistencia a la insulina y obesidad	29
1.4.5.	Resistencia a la insulina e inflamación	30

1.4.6.	Desregulación del metabolismo	31
1.5.	Diabetes Mellitus	33
1.5.1.	Epidemiología de la Diabetes Mellitus	33
1.5.2.	Impacto socio-sanitario y económico de la Diabetes Mellitus	36
1.5.3.	Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes	40
1.5.4.	Etiopatogenia	44
1.5.4.1.	Papel de las incretinas	46
1.5.4.2.	Glucotoxicidad	47
1.5.4.3.	Lipotoxicidad	47
1.5.4.4.	Susceptibilidad genética	47
1.5.5.	Mecanismos de lesión de los tejidos en el diabético	49
1.5.5.1.	Glicación avanzada y productos finales	49
1.5.6.	Complicaciones de la Diabetes Mellitus	52
1.5.7.	Morbimortalidad de la Diabetes	56
1.5.8.	Comorbilidades	58
1.5.8.1.	Síndrome Metabólico	58
1.6.	Tratamiento Médico de la Diabetes Mellitus	65
1.6.1.1.	Guías internacionales de tratamiento médico de la Diabetes Mellitus	66
1.6.1.2.	Manejo terapéutico de la Diabetes Mellitus desde un enfoque fisiopatológico	68
1.6.1.3.	Algoritmo de control glucémico de acuerdo a la HbA1c	70
1.7.	Cirugía bariátrica como tratamiento de la Diabetes Mellitus	75
1.7.1.	Contexto histórico	75
1.7.2.	Recomendaciones sobre las condiciones clínicas y de investigación de la Diabetes según las diversas asociaciones mundiales (DSS, IDF y ADA)	79
1.7.3.	Recomendaciones y experiencia en cirugía bariátrica como	

tratamiento de la DM2 en IMC 24-34	85
1.7.4. Complicaciones postquirúrgicas de la Cirugía Bariátrica	94
1.7.5. Contraindicaciones de la Cirugía de Diabetes	104
1.8. Tratamiento médico y quirúrgico: que hace la diferencia	107
1.8.1. Interacción Cirugía Bariátrica y Diabetes Mellitus	107
1.8.1.1. Teorías de resolución de la diabetes mellitus tipo 2 y mejoría de la diabetes tipo 1	109
1.9. Remisión/Curación de la Diabetes Mellitus	117
1.10. Calidad de vida	121
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	125
3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	127
4. MATERIAL Y MÉTODOS	129
4.1. Pacientes	129
4.1.1. Criterios de inclusión y exclusión	129
4.1.2. Tamaño de la muestra	130
4.1.3. Características de los pacientes incluidos	133
4.2. Métodos	136
4.2.1. Diseño del estudio	137
4.2.2. Variables del Estudio	137
4.2.2.1. Historia clínica y exploración	137
4.2.2.2. Pruebas complementarias	137
4.2.2.3. Calidad de vida	140
4.2.2.4. Bypass Gástrico de Una Anastomosis a medida (BAGUA)	140
4.2.2.5. Seguimiento postoperatorio	142
4.2.2.6. Evaluación del estado del paciente en el momento actual	142
4.2.2.7. Criterios para evaluar los resultados tras BAGUA a medida	144

4.2.3.	Estadísticos	146
4.2.4.	Criterios éticos	146
5.	RESULTADOS	147
5.1.	Situación de los pacientes antes de la cirugía	147
5.2.	Evolución de la pérdida de peso tras BAGUA a medida en pacientes diabéticos IMC 24-34: diferencias entre DM1 y DM2	147
5.3.	Cambios en los niveles de glucemia y HbA1c en pacientes con DM1 y DM2 tras BAGUA a medida	149
5.4.	Remisión, mejoría o recurrencia de la Diabetes Mellitus tras BAGUA a medida	155
5.5.	Evolución de la hipoglucemia según el tipo de tratamiento médico preoperatorio y sus cambios tras cirugía	157
5.6.	Cambios en el tratamiento de DM tras BAGUA	159
5.7.	Cambios en el control de la hipertensión arterial tras BAGUA a medida	163
5.8.	Cambios en la dislipemia tras BAGUA a medida	165
5.9.	Cambios en el Síndrome Metabólico tras BAGUA a medida	167
5.10.	Cambios en las complicaciones micro- y macro-vasculares	169
5.11.	Cambios en el uso de suplementos nutricionales tras BAGUA a medida	173
5.12.	Cambios en los síntomas abdominales tras BAGUA a medida	175
5.13.	Cambios en la calidad de vida y grado de satisfacción tras	177
6.	DISCUSIÓN	179
7.	CONCLUSIONES	199
8.	ANEXOS	200
9.	BIBLIOGRAFÍA	202

ABREVIATURAS

AACE/ACE	American College of Endocrinology
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA	American Diabetes Association
ADAG	Derived Average Glucose
ADO	Antidiabéticos Orales
ADVANCE	Diamicon Modified Release Controlled Evaluation
AGB	Banda gástrica ajustable laparoscópica
Akt	Proteína Quinasa B
AMPc	Adenosín Monofosfato Cíclico
AMT	Mitochondrial Aminomethyltransferase
Arg	Arginina
ATP	Adenosina Trifosfato
BAGUA	Bypass Gástrico de una Anastomosis
BG	Bypass Gástrico
BGAL	Banda Gástrica Ajustable Laparoscópica
BGYR	Bypass Gástrico Roux-en-Y
B1	Bilroth I
B2	Bilroth 2
Ca	Calcio
CDC	Cruce Duodenal Corto
CO ₂	Bióxido de Carbono
CODE-2	Cost of Type 2 Diabetes in Europe
CPT	Carnitina Palmitoiltransferasa
CREM	Modulador del Elemento de Respuesta
DBP	Derivación Biliopancreática
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DJB	Bypass Duodeno-Yeyunal
DJB + SG	Bypass duodenoyeyunal con gastrectomía en manga
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPP-IV	Dipeptidil Peptidasa-IV
DS	Switch Duodenal
DSS	Diabetes Surgery Summit
EASD	European Association for the Study of Diabetes
ECG	Electrocardiograma
ECV	Enfermedades Cardiovasculares
EDIC	Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications
EGIR	Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina
ERAP2	Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 2
FAM13A	Family with sequence Similarity 13, Member A
FBRSL1	Fibrosin-Like 1
FPG	Glucosa Plasmática en Ayunas
FPI	Insulina Plasmática en Ayunas
GV-BDY	Gastrectomía Vertical con Derivación Duodeno-yeyunal
GVL	Gastrectomía Vertical Laparoscópica

GDA	Ácido Glutamil Descarboxilasa
GGT	Gamma Glutamil Transpeptidasa
GIP	Péptido Inhibidor Gástrico
GJ	Gastroyeyunostomía
GJB	Bypass gastroyeyunal
GLP-1	Glucagon-Like Peptide 1
GLS2	Liver-expressed Glutaminase 2
GLUT	Transportador de Glucosa
GOT	Aspartato Aminotransferasa
GPT	Alanina Aminotransferasa
HbA1C	Hemoglobina Glicosilada
HDL	Lipoproteínas de Alta Densidad
HGO	Hipoglucemiantes Orales
HGP	Producción de Glucosa Hepática
HIP1	The Huntingtin Interacting Protein 1
HOMA	Homoeostasis Model Assessment
HTA	Hipertensión Arterial
IC	Intervalo de Confianza
IDF	International Diabetes Federation
IFN γ	Gamma Interferón
IGF-1	Factor de Crecimiento Insulínico tipo 1
II	Transposición Ileal, o Interposición Ileal
II + DSG	Interposición ileal con manga gástrica y exclusión duodenal
II + SG	Interposición ileal con gastrectomía en manga
IKBKAP	Inhibitor of Kappa Light Polypeptide Gene Enhancer in β -cells, Kinase Complex-associated Protein
IL-6	Interleuquina 6
IMC	Índice de Masa Corporal
IRS	Sustrato del Receptor de la Insulina
IT	Interposición Ileal
JC	Antes de Jesucristo
JNKs	Quinasas c-Jun N-terminal
K	Potasio
KL	Klotho
LOC728489	Locus for Inflammatory Bowel Disease
LSG	Gastrectomía en manga laparoscópica
Lys	Lisina
MAPK	Proteína Quinasa Activada por Mitógenos
MGB	Mini bypass gástrico
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
Na	Sodio
NADH	Dinucleótido de Adenina y Nicotinamida
NCEP-ATP	National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel
NH $_3$	Amoniac
NPY	Neuropéptido Y
NSE	Nivel Socioeconómico

OGTT	Test de Tolerancia Oral a la Glucosa
OMS	Organización Mundial de la Salud
P2RX2	Purinergic Receptor P2X, Ligand-gated Ion Channel, 2
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PEPD	Peptidase D
PI3K	Fosfoinositol-3-Fosfato Quinasa
PKB	Proteína Quinasa B
PKC	Protein Kinasa C
PP	Polipéptido Pancreático
PPAR	Receptor Activado por Proliferadores Peroxisomales
PS	Programa de Seguimiento
PYY	Péptido YY
ARNm	Ácido Ribonucleico Mensajero
RER	Retículo Endoplásmico Rugoso
RI	Resistencia a la Insulina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RREB1	Ras Responsive Element Binding Protein 1
SAPK	Proteínas Quinasas Activadas por Estrés
SG + JB	gastrectomía en manga con derivación yeyunal
SM	Síndrome Metabólico
SNC	Sistema Nervioso Central
SOG	Sobrecarga Oral de Glucosa
SOS	Swedish Obese Subjects
SUR-1	Receptor Transmembrana de Sulfonilurea
TAG	Tolerancia Alterada a la Glucosa
TET2	The Tet Oncogene Family Member 2
TNF α	Factor de Necrosis Tumoral α
TOP1	Topoisomerase I
TSH	Tirotropina
TTOG	Test de Tolerancia Oral a la Glucosa
TZD	Tiazolidinedionas
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
VLDL	Lipoproteínas de Baja Densidad
WARS	Tryptophanyl-tRNA Synthetase
YSK4	Sps1/Ste20-Related Kinase Homolog

Planteamiento general y justificación del estudio.

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica del metabolismo que constituye un importante problema sanitario derivado de la creciente prevalencia, la elevada morbilidad y mortalidad que presenta, y de su papel como factor de riesgo cardiovascular. Además de tener un elevado coste sanitario y social.

Supone una costosa carga para la sociedad y, en particular, para aquellos individuos que la padecen y sus familiares. Pueden verse afectados aspectos de su vida cotidiana, personal, familiar, social y laboral. En muchos casos también puede causar una disminución de su capacidad funcional y de su calidad de vida.

Se ha estimado que el diagnóstico de la DM, la mayoría de las veces se realiza de forma tardía, muchas veces cuando las complicaciones ya están presentes a pesar de que cada año aparecen múltiples publicaciones que abordan métodos de diagnóstico y avances en la terapéutica. Sin embargo, la naturaleza de esta enfermedad es tender a la cronicidad, y a pesar del buen control glucémico e incluso de tipo intensivo, las complicaciones de la enfermedad no se detienen.

Se debe tener presente que la propuesta de los organismos internacionales sobre el tratamiento de la diabetes tipo 1 y 2, se basa principalmente en la modificación de la dieta, la reducción y prevención de la obesidad, una actividad física acorde con la edad, sexo y ocupación, y en caso necesario, el empleo de hipoglucemiantes orales e insulina.

Se tiene conocimiento por publicaciones, del efecto que tienen los medicamentos hipoglucemiantes en uso y muchos otros en fase de experimentación, reportándose eficacia que va desde un 25 hasta un 70%, y que esa eficacia se ve disminuida por el tiempo de evolución de la enfermedad, la presencia de complicaciones, la edad del paciente y las características propias del medicamento. A pesar de presentar esa eficacia los hipoglucemiantes orales, existen múltiples estudios que demuestran el incremento de las complicaciones que se presentan, lo que ha llevado a los investigadores a realizar estudios combinando medicamentos para incrementar el grado de eficacia.

Sin embargo, la medicación no detiene el progreso del daño pancreático por la DM, ya sea por apoptosis celular beta o depleción de la insulina endógena o por la destrucción insular que produce.

Esos efectos, hacen la diferencia entre ambas enfermedades, la DM1 y la DM2. La DM1 se caracteriza por tener inicio en edades tempranas, ser de origen autoinmune ocasionando destrucción celular beta con la consecuente falta de insulina endógena, causando tempranamente complicaciones micro- y macro-vasculares propias de la enfermedad.

La DM2 se caracteriza por ser de origen multifactorial, donde los principales factores etiológicos son los genéticos, la resistencia a la insulina por el efecto gluco-lipotóxico causado por anormalidades en el metabolismo, el incremento de peso, sedentarismo así como altas ingestiones de hidratos de carbono y grasas. De manera inicial, la resistencia a la insulina ocasiona hiperinsulinismo compensatorio, lo que posteriormente lleva a la depleción celular de la insulina con sus consecuentes complicaciones diabéticas.

Por otra parte, dentro de la búsqueda de nuevas modalidades terapéuticas de la diabetes, se ha logrado la resolución de la diabetes de manera quirúrgica por medio de cirugía bariátrica. El estudio SOS (Swedish Obese Subjects) es la única investigación que ha demostrado que la cirugía bariátrica es efectiva a largo plazo para la pérdida de peso sostenida en obesos y con efecto beneficioso sobre la glucemia y dislipemia. Efecto que se descubrió de manera incidental sobre pacientes operados de gastrectomía tipo Bilroth 2 sobre pacientes diabéticos que tras cirugía, su diabetes remitió. Desde entonces, las investigaciones se han centrado en el beneficioso efecto de la cirugía bariátrica sobre la diabetes, siendo el bypass gástrico el procedimiento de elección para la mejoría/resolución de la diabetes.

El bypass gástrico Roux-En-Y fue descrito por el Dr. Edward Mason en 1967. Con los años y tras diferentes modificaciones, se desarrolló el Bypass Gástrico de Una Anastomosis a medida (BAGUA), que ha aumentado su uso respecto a otras cirugías bariátricas, siendo en la actualidad una de las más realizadas en todo el mundo. De esta forma, según la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad, supone el 71% del total de las cirugías de la obesidad.

El bypass gástrico ofrece un excelente balance entre pérdida de peso, riesgo quirúrgico y calidad de vida post-intervención (sobre todo BAGUA al Bypass Gástrico Roux-En-Y). Además, la posibilidad de poder realizar BAGUA a medida, o sea usarla tanto en pacientes diabéticos obesos y no obesos ha mejorado su aceptación, al tiempo que ha permitido disminuir la morbi-mortalidad, la estancia y los costes.

Se ha visto que se llega a resolver hasta el 80-90% de las DM tipo 2 de una forma tan rápida y llamativa que los pacientes dejan de ser diabéticos inmediatamente después de la cirugía.

Según los últimos estudios, estos cambios metabólicos se producirían como consecuencia de las alteraciones hormonales a base de las incretinas, que se producen al cambiar el tránsito intestinal por la exclusión de un segmento del duodeno e intestino proximal, que parece jugar un papel fundamental en la patogenia de la diabetes por un mecanismo aún no muy claro. Por otra parte, en los casos en los que no se alcanza remisión de la diabetes, las necesidades farmacológicas de antidiabéticos orales o insulina disminuyen considerablemente. Estos datos llevan a reflexionar sobre si el bypass gástrico puede considerarse como

tratamiento de elección para los diabéticos tipo 2 no obesos. En los pacientes con DM1, alcanzaron una notable mejoría presentando desde disminución importante de la medicación hasta en algunos casos la suspensión del mismo, con el simple hecho de hacer un bypass gástrico, por lo que se podría considerar su tratamiento quirúrgico seriamente en pacientes con DM1, debido a la agresividad de la enfermedad por la aparición de complicaciones a edad temprana.

Esta investigación es pionera en la realización de cirugía de la diabetes de pacientes con DM1 y DM2 con IMC <35, con el mismo procedimiento quirúrgico.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a disease characterized by the disturbance of glucose and lipid metabolism.

Carbohydrates are major dietary components. Its main function is to supply energy to the body, especially the brain and nervous system. To convert glucose to energy source for the body, an enzyme called amylase is needed to break down carbohydrates into glucose. Dextrose is the form of sugar found in the bloodstream, and is the main product formed by hydrolysis of complex carbohydrates in the digestion process. Once glucose is circulating in the bloodstream, it should be promptly transferred into cells or stored as glycogen mainly in liver (8.5%), or in muscle cells (1-3%) to avoid hyperglycemia and glycosuria. Much of the glucose is oxidized by the citric acid cycle to meet the immediate energy needs of the tissues (1).

Lipids are important constituents of the human diet not only for their high energy value, but also fat soluble vitamins and essential fatty acids contained in the fat of natural foods. In the body, the fat serves as an efficient source of potential energy when they are stored in adipose tissue (2).

The imbalance in the metabolism of carbohydrates and lipids is crucial in the onset of diabetes.

Diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases worldwide. It continues to increase each year in number of patients due to its medical importance. Many factors cause the onset of type 2 diabetes mellitus (T2DM), such as changing lifestyle (sedentary lifestyle), weight gain, depletion of beta cell mass, insulin resistance, medication, genetic inheritance or other diseases. Diabetes mellitus type 1 (T1DM) is caused by destruction of beta cell mass (autoimmune disorder), genetic inheritance and unknown etiology.

The worldwide prevalence of diabetes in adults is 6.4%. It has affected 285 million people in 2010, and will increase to 7.7%, and 439 million people will be diabetic by the year 2030. Between 2010 and 2030, there will be a 69% increase in the number of adults with diabetes in developing countries and an increase of 20% in developed countries (3).

The diabetes mellitus is a heterogeneous group of processes whose common characteristic is hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion by destroying the pancreatic beta-cells mediated by auto-immune cell in T1DM, or the progressive peripheral insulin resistance action with or without deficit associated of its secretion in T2DM. In both cases, the development of the disease is attributed to combination of predisposing genetic factors and environmental factors as triggers (4).

The type 1 diabetes presents a process of destruction of pancreatic beta cells and represents 5-10% of cases of diabetes. In most cases, the involved mechanisms are autoimmune.

The type 2 diabetes is the most prevalent, accounting for 90-95% of cases. It presents insulin resistance or inadequate secretion. Both mechanisms are being implicated in many instances (5).

The gastrointestinal tract is the primary site of interaction between nutrients ingested, beginning the crucial negative feedback systems aimed to control the food intake and regulation of energy balance (6). However, many factors affect feedback. The intestinal microbiota developed over the years since the patient's birth is modified by the diet, and could affect the health of people (7). The molecular mechanisms by which the intestinal microbiota induces metabolic diseases are linked to increased energy efficiency, and increase of the low-grade inflammatory state that characterizes to the insulin resistance, diabetes and obesity (8).

The gastrointestinal hormones coordinating ingestion, processing, absorption and distribution of essential nutrients are secreted by endocrine cells into the bloodstream to reach their target tissues. Other hormones called incretins coordinate the glucose metabolism (9).

Results of bariatric surgery on weight loss often results in remission or cure of diabetes. However, the rapid improvement of blood glucose within days and / or weeks weight suggests independent mechanisms in the control of diabetes. There are many possible theories proposed to explain this.

The hindgut or incretin hypothesis, proposes that rapid delivery of nutrients to the distal small intestine increases the release of GLP-1 (glucagon-like peptide 1) and PYY (YY peptide) enhancing glucose metabolism.

The midgut hypothesis or intestinal/hepatic regulation hypothesis, proposes that the derivation of nutrients to the distal small intestine after Roux-En-Y gastric bypass (RYGB) improves intestinal gluconeogenesis enable glucose signaling system hepato-portal, which decreases food intake and cause suppression of hepatic glucose production, which leads to improved glucose homeostasis.

The foregut hypothesis proposes that the exclusion of nutrients in the proximal small intestine can suppress the secretion of unknown anti-incretin factors, leading to the increased release of incretins that improve glucose control. Therefore, after metabolic improvements have led to the gastric bypass call it a "metabolic surgery" and the T2DM to be labeled as "bowel disease" (10).

The three intestinal theories mentioned previously, play an important role in the improvement of type 2 diabetes, and probably in non-obese T1DM patients after surgery even though patients have no beta-cell activity. The surgery may cause

incretin activity provoking that the islet neogenesis secrete properly the insulin and other endogenous hormones normally present (11). On the other hand, autoimmune destruction of the islets are involved, and it would require gene therapy. However, the improvement of T1DM patients after tailored One Anastomosis Gastric Bypass (OAGB) is evident by yet unknown mechanisms. There is nothing described in literature about it yet.

The insulin resistance is the key factor in the onset of diabetes. Generally, it is associated with a wide variety of adverse effects on human health including T2DM, hypertension, cardiovascular disease, cerebrovascular disease, peripheral vascular disease, congestive heart failure, non-alcoholic fatty liver, dyslipidemia and malignant diseases (12,13). The insulin resistance, along the years, may cause depletion of pancreatic beta cells. The dysfunction and apoptosis of β -pancreatic cells is associated with the pathogenesis and pathophysiology of T2DM. In T1DM in addition of apoptosis or death of pancreatic β -cells ultimately leads to diabetes. This follows an autoimmune insulinitis process that involves secretion of a number of pro-inflammatory cytokines released by inflammatory cells including activated interleukin-1 beta (IL-1 β), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interferon gamma (IFN γ), causing progressive destruction of β cells. The apoptosis (11,14) is strongly correlated with glucotoxicity (15,16) and lipotoxicity (17) wherein the fatty acids interfere with insulin signaling.

Adverse effects of persistently elevated plasma glucose begin to form covalent bonds with plasma proteins through a process known as glycation (18). The protein glycation reactions leading to the formation of the final products that are the main causes of the micro- and macro-vascular diabetic-related complications (19).

Despite efforts to control the disease, the micro- and macro-vascular complications remain as the main causes of death in patients with diabetes.

The initial treatment of T1DM consists of a combination of insulin, diet and exercise. In T2DM, the treatment consists of diet and exercise to allow adequate glucose control. The treatment must be based on the values of HbA1c, and should be propose early use of insulin to prevent complications or prevent its progression if they have already appeared. Even with treatment, 60% fail achieving good levels of HbA1c (about 7%). Most patients should be treated with 2 or 3 drugs and insulin regimens increasingly complex (20,21).

The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (22) shows that when the intensive treatment is established, the HbA1c is reduced to an average of 7% compared with conventional treatment that only reduces a mean value of 7.9% with a decrease in micro-vascular complications of 25%.

However, the treatment of the diabetes are not only limited to medical treatment. During recent years, it has been shown that bariatric surgery can cause

improvement or remission of the disease. Bariatric surgery in obese diabetic patients has resulted in the improvement or remission of diabetes even immediately after surgery. Therefore, these beneficial effects could be applied to non-obese diabetic patients under the following assumptions.

In 1955, Friedman et al (23) showed the involvement of the gastrointestinal tract in metabolic disease, where after a surgery, the T2DM was resolved after performing a gastrectomy in a non-obese patient. Halverson et al (14) found that almost immediately after a malabsorptive bariatric procedure, patients achieving euglycemic levels, suspending medications prior to significant weight loss. Scopinaro et al (24) reported resolution of hyperglycemia and T2DM at 100% after surgery, which facilitated the maintenance of euglycemia with unrestricted diet without anti-diabetic drugs. Pories et al (25) with his Greenville gastric bypass postulated that postoperative euglycemia could be due to hormonal changes secondary to the bypass of the antrum and duodenum.

Historical articles from 1992 and 1995 of Pories et al (26,27) mention the possibility that bariatric procedures could be an effective primary treatment for T2DM patients not obese or slightly obese. Pories (28) in his article "Do you think we are bariatric surgeons? Think again", he presages the opportunities of this new field of research framing the events of the past 25 years. In particular, the results of the resolution of diabetes in morbidly obese patients suggesting the viability of surgically treating type 2 diabetes in patients with lower BMI providing a new impulse for clinical research.

The world's leading associations about the clinical conditions of the patients with diabetes, as The Surgery Summit Consensus Conference (29), the International Diabetes Federation (30), and the American Diabetes Association (4), have been made criteria to operate patients with BMI <35, based on the evidence of the results of diabetes surgery.

The analysis of the historical background described above has been applied to make recommendations for gastrointestinal surgery in diabetic patients with BMI 24-34.

Now, gastrointestinal surgery is accepted as a way of treating diabetes in obese patients since 1987 by Pories (25), and confirmed by the meta-analysis of Buchwald (31) and Schauer (32). They show a remission rate 4 times higher with surgery. The improvement occurs immediately after surgery, before weight loss in patients with a BMI >35 appears. As in the case of obese diabetic patients, in general, the percentage of resolution of DM is superior in the procedures that avoid more part of the stomach, duodenum and jejunum than the restrictive procedures. It has been described better results for tailored OAGB on the Roux-en-Y gastric bypass, and purely malabsorptive procedures (33,34). Rubino et al in 2010 (29) included 14 studies. The review concludes that several types of bariatric surgery can improve or

eliminate the T2DM in patients with BMI <35 at least in the short and medium term. It shows that BMI 35 is not a decisive cut point in gastrointestinal surgery in DM and must await results with patients BMI <30.

Experts from the ADA (American Diabetes Association) (35) met to define the results on diabetes that occur after surgery in the terms "remission" and "cure". They considered that for a chronic disease like diabetes, it is more accurate to use the term "diabetes remission" for successful treatments on T1DM and T2DM. Nevertheless, may leave the patient with the risk of relapse by underlying pathophysiological changes and / or genetic predisposition.

The authors agreed to the following definitions, which are the same for type 1 and 2 diabetes:

Complete remission: when HbA1c <6%, fasting glucose <100 mg/dL for at least one year without diabetes medication.

Partial remission: when HbA1c 6-6.4%, fasting glucose 100-125 mg/dL for 1 year without diabetes medication.

Improvement: when the significant reduction in HbA1c (by >1%) or fasting plasma glucose (by >25 mg/dL) or reduction in HbA1c and fasting plasma glucose accompanied by a decrease in anti-diabetic medications (insulin or to discontinue one oral anti-diabetic medication, or reduction in mean dose) with minimum of 1 year.

Unchanged is the absence of remission or improvement of the diabetes.

Recurrence: when fasting glucose ≥ 126 mg/dL and HbA1c $\geq 6.5\%$ with need of antidiabetic medication after complete or partial remission.

Obviously, achieving improvement or remission of DM, the quality of life is really improved. Rubin et al (36) observed that the diabetic population has worse quality of life than healthy people do. The presence of complications is a major determinant of quality of life. The presence of two or more complications associated with diabetes is related with a deterioration in the quality of life of diabetic patients (37).

As in the case of obese diabetic patients, in general, the percentage of DM resolution is superior to procedures that avoid most part of the stomach, duodenum and jejunum to restrictive procedures. In this case, the best results obtained are for tailored One Anastomosis Gastric Bypass on Roux-en-Y gastric bypass and the purely malabsorptive procedures (38).

The tailored OAGB was designed to prevent reflux, and improve results on the metabolism of glucose. In addition, unlike RYGB have a roux limb and a common channel, patients often have certain complications as a nutritional deficit, dumping syndrome or hypoglycemia. Tailored OAGB do not have alimentary limb, the

excluded loop is performed according to BMI being a common channel with long enough for proper digestion. These changes are a refinement of the surgical technique that has given the effectiveness over others.

Roux-en-Y Gastric Bypass technique involves construction of a small proximal gastric pouch (30 ml) by dividing the stomach stapling. The reservoir is emptied into a segment of jejunum and is anastomosed to the gastric pouch as a limb of Roux-en-Y. While gastric bypass is considered mixed procedure, it causes some problems due to the absorption bypassed stomach, duodenum and proximal jejunum (39).

The tailored One Anastomosis Gastric Bypass (OAGB) technique involves the construction of a gastric pouch of the gastroesophageal junction to the lower level of the cisura angularis. The staple line of the gastric reservoir is fixed to approximately 12 cm and is anastomosed to the intestinal loop. The gastrojejunal anastomosis is performed in a laterolateral position, depending on the length of intestine excluded measured distal to the ligament of Treitz depending of the BMI of the patient.

To prevent excessive weight loss in non-obese patients, the alimentary loop is omitted (unlike RYGB); decreased nutrient absorption is not excessive because the excluded intestine is insufficient to cause malnutrition. To prevent bile reflux two antireflux mechanisms and the creation of a wall at the junction of the gastrojejunostomy is performed.

This surgical technique has allowed us to operate patients with a wide BMI range of 24 to >50, with excellent results, both for treatment of T2DM and now non-obese T1DM and in any type of obesity (40).

HYPOTHESIS

The gastro-intestinal changes made by tailored One Anastomosis Gastric Bypass (OAGB) cause a new glucose homeostasis resulting in a resolution or improvement of Diabetes Mellitus Type 2 and improvement in DM Type 1, in patients with BMI 24-34.

OBJECTIVES OF THE STUDY

Main:

1. Evaluate glycemic control (blood glucose and HbA1c) after OAGB as in patients with T1DM and T2DM.
2. Evaluate the changing needs medical treatment for glycemic control after surgery in patients with T1DM and T2DM.

3. Evaluate the control and / or metabolic syndrome remission after surgery in patients with T1DM and T2DM.
4. Assess the need for medical treatment for pre and postoperative control dyslipidemia.
5. To analyze the preoperative characteristics of both groups of patients to determine whether predictive values on the prognosis of surgery in patients with T1DM and T2DM.
6. To establish the percentage of diabetic patients (T1DM and T2DM) operated who achieved remission / improvement / cure the disease by international standards.
7. Analyze the evolution of diabetes-related complications after surgery.

Secondary:

1. Evaluation of perioperative and long-term complications of surgery
2. Evaluation of the side effects of surgery.
3. Evaluate the quality of life and satisfaction of patients after surgery.

Sample size

We studied 93 patients undergoing tailored OAGB surgery among 2008 to 2015. The Body Mass Index studied were 24-34 kg/m². In 20% of patients did not complete the follow-up and were not included in the study, so the final universe of the study had the following structure:

T1DM: Men (operated and follow-up) 69%. Women (operated and follow-up) 31%. Total 13 patients.

T2DM: Men (operated and follow-up) 60%. Women (operated and follow-up) 40%. Total 80 patients.

BMI patients were divided into 3 groups:

T1DM: BMI 18-24 (2 patients), BMI 25-29 (6 patients) and BMI 30-34 (5 patients).

T2DM: BMI 18-24 (3 patients), BMI 25-29 (17 patients) and BMI 30-34 (60 patients).

About preoperative use of insulin, a 100% of T1DM patients used insulin and 55% of T2DM patients too.

METHODS

Study design

Prospective study. The distribution of patients was made based on the type of DM and BMI range.

Analytical laboratory tests were performed on the first preoperative appointment and the final of the study (according to years of post-operated). Control and follow-up by the surgeon were preoperatively, at 30 days, 3, 6, 12, 18 and 24 months, and then annually.

Quality of life

The quality of life test used was the Moorehead-Ardelt II Questionnaire validated in Spanish in 2009, and was applied to patients at the first visit and at the end of the study (41).

Surgical procedure

The laparoscopic tailored One Anastomosis gastric bypass of (OAGB) consists of the construction of a gastric pouch from the gastroesophageal junction to the end of the minor gastric curvature at the lower level of cisura angularis. The stapler line of the gastric pouch is fixed in approximately 12 cm to an intestinal loop (first layer of the anti-reflux mechanism) and anastomosed to it in a latero-lateral position, excluding from the feeding course a length proportional to the BMI and distal to the Treitz ligament. Finally, the anti-reflux mechanism is completed fixing the afferent loop to the gastric remnant and the efferent loop to the antrum. Both, the size of the gastric pouch and the length of bowel excluded depend on the BMI of the patient. In this group of patients, we excluded 100 cm of jejunum distal to the Treitz ligament for patients with BMI 24-29, 120 cm in BMI 30-32 and 150 cm in BMI 33-34. We left systematically drainage during the 48 hours hospital stay (42,43).

Results

The age was (mean \pm standard deviation) 48 ± 15 years (T1DM) and 55 ± 10 years (T2DM).

T1DM: postoperative BMI was 22 ± 3 ($p=0.000^*$) and T2DM was 25 ± 3 ($p=0.000^*$).

T1DM: postoperative glucose was (mean \pm standard deviation) 104 ± 25 mg/dL ($p=0.002^*$) in T1DM, and was 110 ± 37 mg/dL ($p=0.000^*$) in T2DM.

The postoperative HbA1c in T1DM patients was $6.6 \pm 1\%$ ($p=0.009^*$) and in T2DM was $5.9 \pm 1.1\%$ ($p=0.000^*$).

In T1DM, according to ADA, there were no patients who achieved remission of the diabetes, but they had improvement. According Brethauer, 100% of patients achieved improvement in fasting plasma glucose, and HbA1c.

In T2DM, according to ADA, prolonged remission was achieved in 9%, and 24% had complete remission. According Brethauer, 11% had prolonged remission, 29% complete remission, 15% partial remission and 40% showed improvement in fasting glucose. Only 5% of patients had recurrence.

In T1DM 75% using oral antidiabetic medication, and 33% using insulin of patients reached remission of preoperative hypoglycemia. In T2DM, 69% and 61% get remission respectively.

In T1DM, 60% suspended OAM (Oral antidiabetic medication) after surgery and insulin 8%. Regarding the use of insulin after surgery, significantly reduced insulin doses were used because of the improvement in fasting blood glucose and HbA1c. In T2DM, the OAM suspended reached 66%; the use of insulin was suspended in 95%.

Hypertension resolution reached 83% in T1DM and 86% in T2DM.

T1DM: the total cholesterol improved after surgery was 138 ± 33 mg/dL, in T2DM was 149 ± 52 mg/dL ($p=0.000^*$).

Postoperative triglycerides in T1DM were 108 ± 24 mg/dL ($p=0.009^*$), and in T2DM 107 ± 44 mg/dL ($p=0.001^*$).

Metabolic syndrome achieved 80% of remission after surgery in T1DM and 74% in T2DM.

T1DM: about diabetic related-complications, neuropathy and sexual dysfunction resolved 100%, only 25% of retinopathy and just 50% of peripheral vascular complications were solved.

In T2DM, neuropathy resolution achieved was 100%, 54% of sexual dysfunction, 50% of peripheral vascular complications, and 42% of diabetic retinopathy. No improvement in cardiac pathology and nephropathy (0%) were found.

The use of nutritional supplements after tailored OAGB, were calcium and vitamin D, iron and magnesium. In T2DM, iron, calcium, vitamin D and magnesium. The use of these supplements was self-medicated in a preventive manner, prescribed for another physician.

Abdominal symptoms after surgery for patients with T1DM, 38% had reflux and 69% had intestinal gas odor differently.

In T2DM, was reported reflux, dyspepsia, intestinal gas odor differently, loose stools, lactose intolerance and vomiting in a patient when ingested food quickly.

After analyzing the previous parameters, no patient mentioned having good quality of life preoperatively, which improved dramatically to 69% in T1DM and 68% of T2DM patients after surgery. The poor quality of life after surgery remained at 8% in T1DM and 9% in T2DM of patients due to abdominal symptoms.

DISCUSSION

Worldwide 4.6 million deaths each year are attributed to diabetes. It is a disease among the top 10 causes of disability worldwide.

The diabetes mellitus is considered a health crisis and one social catastrophe that undermines global productivity and human development. Governments around the world are struggling to attack and cover the costs of diabetes care. However, the costs to national economies is growing. Every day many families are driven into poverty by the loss of income due to the DM and permanent health care costs. No country or industry in any society is immune to this epidemic.

It is anticipated that the number of people with diabetes will increase from the existing 366 million in 2011 to 552 million in 2030, or an adult in ten. 398 million people are at high risk of developing it (44).

The diabetes should be treated in a multidisciplinary way including dietary modification, increased physical activity, behavior modification, and treatment with drugs. However, despite efforts to control the disease through medical treatment, the micro- and macro-vascular complications do not stop.

To prevent rapid advancement of diabetes related-complications, it must be established an intensive treatment to reduce HbA1c (22). However, it has shown that medical treatment fails to stop the progression of the disease.

Now, there is another treatment modality using metabolic surgery (45) or diabetes surgery as a current treatment.

In the scientific literature, the resolution of diabetes has been shown across multiple studies from large meta-analysis of bariatric surgery, reviews, comparisons between T2DM medical treatment vs surgical treatment (27,29,33,34,46-49).

There are different surgical techniques that have different effects on the diabetes, the restrictive techniques that are good but not superior to the malabsorptive techniques. Mixed procedures as gastric bypass, are used worldwide with excellent results. In overweight patients, no difference were found in the result of metabolic

control compared to obese patients (40). Studies in patients with BMI <35, diabetes remission rates achieved 72.4%, depending on the duration of the diabetes from the onset (shorter time, better effect).

Besides, patients with BMI >30 had better diabetes remission rate than those with BMI <30. We should consider the surgical treatment as an alternative to treat of diabetes not adequately controlled with conventional treatment (50). Other studies have achieved excellent control of diabetes in patients with BMI <30 (51). Overall, the percentage of resolution of DM in obese diabetic patients is higher with mixed procedures, achieving better results with the tailored one anastomosis Gastric Bypass (OAGB) on the Roux-en-Y gastric bypass in the successful loss in overweight, and the concomitant improvement in comorbidities.

Tailored One anastomosis Gastric Bypass (OAGB) has been developed making a gastro-jejunal anastomosis latero-lateral rather than an end-lateral anastomosis, and added an antireflux mechanism in the gastrojejunal anastomoses as described by Garciacaballero et al (40).

Tailored OAGB has allowed us to operate obese and super-obese patients (40) with excellent results on the metabolic control of patients, so that patients have adapted to operate patients with BMI >30 (In patients with low BMI, first we indicate a diet to gain weight, so after surgery, they do not lose excess weight and achieve ideal weight), also with good results as is presented in this study. Patients achieve improvement or remission of DM with a healthy weight loss. Body composition of our patients show loss of muscle mass within healthy ranges, and significant decrease in visceral fat and fat mass (both diabetic and non-diabetic patients) (52).

Therefore, the excellent results on obese diabetic patients, we have extrapolated the surgery for obese patients to T2DM and now T1DM non-obese patients. It is also important to mention that does not exist in the literature, patients with T1DM with BMI <30 specifically operated to treat their diabetes. This has left us more knowledge. Although these patients have not pancreatic reserve, after surgery they have improved dramatically, not only in the reduction or interruption of the anti-diabetic insulin treatment, but also in the concomitant improvement in their diabetes-related complications. This disease, improve after gastric bypass reveals an intestinal component that helps the body glucose homeostasis besides pancreatic component.

Our results with OAGB compares data between T1DM and T2DM patients both pre- and postoperative status over 8 years of follow-up.

Preoperative BMI was significantly decreased healthily in both types of diabetes.

There was an adequate response to the surgery, where 46% of T1DM reached ≤ 99 mg/dL, followed by 38% who reach ranges of 100-125 mg/dL of fasting glucose. Only 16% reached levels of >126 mg/dL.

In T1DM, 37% of patients had over 20 years of evolution of the diabetes, followed by 26% with 1-15 years of evolution (each range). In patients with T2DM, 29% had 6-10 years, 23% with 11-15, 21% had 1-5 years, 16% had 11-15 years, and 37% had >20 years of DM evolution.

In our patients with T1DM, 100% of our operated patient has improvement. In T2DM patients, 9% and 11% achieved long-term remission (according to ADA and Brethauer respectively). The 24% and 29% achieved complete remission (according to ADA and Brethauer respectively), and 28% and 15% achieved partial remission (according to ADA and Brethauer respectively). The 40% had improvement and 5% recurrence. In summary, 61% achieved remission of DM according to ADA and 55% according Brethauer. The remaining 40% of patients achieved improvement.

These data support the efficacy of tailored OAGB in operated patients with T2DM and T1DM. Our patients showed 100% satisfaction about surgery results in diabetes due to the reduction or suspension of medical treatment as well as improvement or remission of their complications.

Hypoglycemia in T1DM and T2DM achieved high rate of remission, it means that glucose homeostasis has improvement in patients not only T2DM, but also T1DM by unknown mechanisms. On the contrary, some patients operated by Himpens et al (53) who were not diabetic before RYGB surgery, they presented symptoms of severe hypoglycemia, requiring conversion of RYGB later. Hypoglycemia produced in RYGB, usually appears 2-3 years after surgery, it can be repetitive and often the conversion is not successful due to the deep metabolic changes and diffuse islet hyperplasia and expansion of mass beta cells that have already been made (54).

In T1DM patients, preoperative use of OAM (oral antidiabetic medication) were suspended in 60%, insulin in 8% (both $p=0.000^*$). The combined use of OAM and insulin, globally decreased by 20% ($p=0.000^*$). In patients with T2DM, the discontinuation of OAM reached 66%, the use of insulin was suspended in 95% and mixed-use 50% (all $p=0.000^*$). Therefore, remission and improvement of the DM was completely obvious decreasing multiple drug or multiple doses of insulin. The reduction to only one drug (T1DM vs T2DM $p=0.000^*$) or suspend them in both types of patients was impressive. Therefore, the rate of total suspension of OAM in T1DM was 60% and 8% in insulin. In T2DM, the OAM suspension reached 66%, and insulin 95% of patients.

Changes of medication reflect the improvement in glucose homeostasis ($p=0.000^*$).

Changes of metabolism in evident about hypertension resolution reached 67% in T1DM and 81% in T2DM.

The total cholesterol improvement after surgery was not significant in patients T1DM, but was important in T2DM patients ($p=0.000^*$). The triglycerides reduction had significance in both types of patients, in T1DM ($p=0.009^*$), and T2DM ($p=0.001^*$).

The remission of metabolic syndrome in T1DM reached 80%, in T2DM 74% of patients. A higher BMI in T2DM, higher incidence of metabolic syndrome.

The preoperative micro- and macro-vascular complications were diverse. After surgery, in T1DM, retinopathy was resolved in 25% of patients were over 20 years of DM.

The neuropathy was resolved in 100% in T1DM. The nephropathy failed to resolution or improvement. The vascular complications were resolved in 50% of cases.

In T2DM patients, most complications resolution was presented in a short time of evolution of DM (6-10 years of evolution). The retinopathy was resolved in 42% of patients, especially in those with 6-10 years of DM evolution. The nephropathy was resolved in 55% of cases (diabetes evolution range 6-10 years).

The cardiac complications failed to resolution or improvement after surgery in T2DM. The peripheral vascular complications improved in 50% of cases. The neuropathy were solved in 100% of patients.

Sexual dysfunction in T1DM was solved in 100% of cases. In T2DM, 54%.

The use of nutritional supplements after OAGB, were consumed without medical indication.

The abdominal symptoms after surgery in some patients with T1DM only caused intestinal gas smell differently, and reflux. In T2DM, was presented more symptoms, probably by visceral neuropathy, but nothing serious occurred.

The satisfaction of results of the surgery on the DM was 100%. Despite an impressive improvement in the quality of life, those who did not present improvement in quality of life were due to gastrointestinal symptoms, but they were very satisfied with the results on the T2DM and especially T1DM.

The improvement in patients with T1DM operated could be due by the same effects in patients with T2DM. In addition, there could influence the rate of beta cell replication in response to factors such as pregnancy, mechanical or chemical damage, so it is an organ that has a certain plasticity. Beta cell population can be increased by the neo-genesis stem cells and transdifferentiation of alpha to beta

cells causing regeneration. Some of the growth factors that can stimulate the growth of β cells as IGF-1 and growth hormone (11) and diabetes surgery might evoke some still unknown mechanism. It is important to note that in this study, it was possible to suspend insulin in 8% of patients with T1DM.

After analyzing that operate patients with T1DM leaves us more knowledge of this disease, it is important to consider why operate on patients with BMI 24-34. Lee WJ et al (55) shows that the prevalence of diabetes mellitus is higher BMI between 18 and 34, with its best in IMC 24. Which is an indication that strategies should be sought to operate on patients with diabetes BMI 24-34 and provide the benefits they currently have the morbidly obese diabetics in the resolution of their diseases and the improvement of quality of life.

We are aware that there is a need for randomized clinical trials or well-designed clinical studies on patients T1DM and T2DM to increase the predictive power of this study. However, it is important to note that our study is pioneering in diabetes surgery on non-obese patients with T1DM.

CONCLUSIONS

- The glycemic control of diabetic patients with T1DM and T2DM with BMI 24-34 after tailored OAGB was evidenced by normalization of blood glucose levels and HbA1c within the normal range and reduction or cessation of drug therapy. It even appeared in patients with T1DM who have no endogenous insulin circulation. The remission rate of T2DM was comparable to other studies made on obese patients. The improvement in patients with T1DM operated specifically to treat the disease exceeded the expectations of international guidelines to control by medical treatment.
- The metabolic syndrome had remission in both types of DM after surgery was able to normalize cholesterol levels, triglycerides, hypertension and overweight.
- The diabetes surgery performed in patients with early evolution of T1DM and T2DM, achieved higher remission rate or improvement, and remission of metabolic syndrome significantly better.
- Most complications of diabetes including the long-term complications, achieved remission after tailored OAGB as described in obese patients.
- The quality of life of patients with T1DM and T2DM, increased significantly after surgery with 100% satisfaction in both types of DM results on diabetes.

Patients, who reported continuing poor quality of life, reported that due to gastrointestinal symptoms.

- Our results show that type 1 diabetic patients showed improvement despite not having pancreatic reserve, which highlights the importance of the digestive tract in the metabolism of carbohydrates and glycemic control. These mechanisms should be clarified.

REFERENCES

1. Farrell JJ. Digestion and absorption of nutrients and vitamins. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010.
2. Murray R K, Rivera Muñoz, B. *Bioquímica de Harper*. 16a ed. México: Manual Moderno. 2007.
3. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 87(1):4-14.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014; 37 Suppl 1:S14-80.
5. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1997; 20:1183-1197.
6. Duca FA, Lam TK. Gut microbiota, nutrient sensing and energy balance. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(Suppl 1):68-76.
7. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87(3):534-538.
8. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444(7121):860-867.
9. Hall JE, Guyton y Hall. *Tratado de Fisiología Médica*. 12 ed. Philadelphia/US: Elsevier - Health Sciences Division; 2011. P. 1120.
10. Quercia I, Dutia R, Kotler DP, Belsley S, Laferrère B. Gastrointestinal changes after bariatric surgery. *Diabetes Metab*. 2014; 40(2):87-94.
11. Fu Z, Gilbert ER, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2013; 9(1):25-53.
12. Freidenberg GR, Reichart D, Olefsky JM, Henry RR. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Effect of weight loss. *J Clin Invest*. 1988; 82(4):1398-406.

13. Ausk KJ, Boyko EJ, Ioannou GN. Insulin resistance predicts mortality in nondiabetic individuals in the U.S. *Diabetes Care*. 2010; 33(6):1179-85.
14. Weir GC, Laybutt DR, Kaneto H, Bonner-Weir S, Sharma A. Beta-cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes. *Diabetes*. 2001; 50(Suppl 1):154-9.
15. Weir GC, Bonner-Weir S. Islet β cell mass in diabetes and how it relates to function, birth, and death. *Ann N Y Acad Sci*. 2013; 1281:92-105.
16. Maedler K, Sergeev P, Ris F, Oberholzer J, Joller-Jemelka HI, Spinas GA, Kaiser N, Halban PA, Donath MY. Glucose-induced beta cell production of IL-1beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest*. 2002; 110(6):851-60.
17. Coker RH, Williams RH, Yeo SE, Kortebein PM, Bodenner DL, Kern PA, Evans WJ Visceral fat and adiponectin: associations with insulin resistance are tissue-specific in women. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009; 7(1):61-7.
18. Fraser DA, Hansen KF. Making sense of advanced glycation end products and their relevance to diabetic complications. *Inter Diabetes Monitor*. 2005; 17:1-7.
19. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014; 18(1):1-14.
20. Haffner SM, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, Selby J, Savage PJ, Saad MF. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 1999; 22(4):562-8.
21. Liebl A, Mata M, Eschwège E; ODE-2 Advisory Board. Evaluation of risk factors for development of complications in Type II diabetes in Europe. *Diabetologia*. 2002; 45(7):S23-8.
22. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352(9131):837-53.
23. Friedman MN, Sancetta AJ, Magovern GJ. The amelioration of diabetes mellitus following subtotal gastrectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1955; 100(2):201-4.

24. Scopinaro N, Gianetta E, Friedman D. Evolution of biliopancreatic bypass. Clin Nutr. 1986; (5):137-46.
25. Pories WJ, Caro JF, Flickinger EG, Flickinger EG, Meelheim HD, Swanson MS. The control of diabetes mellitus (NIDDM) in the morbidly obese with the Greenville Gastric Bypass. Ann Surg. 1987; 206(3):316-23.
26. Pories WJ, MacDonald Jr KG, Flickinger EG, Dohm GL, Sinha MK, Barakat HA, May HJ, Khazanie P, Swanson MS, Morgan E. Is type II diabetes mellitus (NIDDM) a surgical disease? Ann Surg. 1992; 215(6):633-42.
27. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, Barakat HA, deRamon RA, Israel G, Dolezal JM. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. Ann Surg. 1995; 222(3):339-50; discussion 350-2.
28. Pories W. Do you think we are bariatric surgeons? Think again. Obes Surg. 2003; 13(5):673-5.
29. Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, Cummings DE. The Diabetes Surgery Summit consensus conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. Ann Surg. 2010; 251(3):399-405.327.
30. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. Diabet Med. 2011; 28(6):628-42.
31. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004; 292(14):1724-37.
32. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Abood B, Nissen SE, Bhatt DL. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N Engl J Med. 2012; 366(17):1567-76.
33. Fried M, Ribaric G, Buchwald JN, Svacina S, Dolezalova K, Scopinaro N. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI > 35 kg/m²: an integrative review of early studies. Obes Surg. 2010; 20(6):776-90.
34. Reis CE, Alvarez-Leite JJ, Bressan J, Alfenas RC. Role of bariatric-metabolic surgery in the treatment of obese type 2 diabetes with body mass index > 35 kg/m²: a literature review. Diabetes Technol Ther. 2012; 14(4):365-72.

35. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, McLaughlin S, Phillips GL 2nd, Robertson RP, Rubino F, Kahn R, Kirkman MS. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care*. 2009; 32(11):2133-5.
36. Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Metab Res Rev* 1999; 15:205-218.
37. Wong E, Cronin L, Griffith L, Irvine EJ, Guyatt GH. Problems of HRQL assessment: how much is too much? *J Clin Epidemiol*. 2001; 54(11):1081-5.
38. Alcaraz García AM, Ferrer Márquez M, Parrón Carreño T. Quality of life in obese patients and change after bariatric surgery medium and long term. *Nutr Hosp*. 2015; 31(n05):2033-2046.
39. Colquitt J, Clegg A, Loveman E, Royle P, Sidhu MK. Surgery for morbid obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (4):CD003641.
40. Garcíacaballero M, Navarrete S, Favretti F, Celik A, Del Castillo D. Diabetes surgery in type 2 BMI 24-29 vs IMC 30-34 diabetic patients: is there differences among restrictive, malabsorptive and gastric bypass procedures? *Nutr Hosp*. 2013; 28 Suppl 2:23-30.
41. Sauerland S, Weiner S, Hausler E, Dolezalova K, Angrisani L, Noguera CM, García-Caballero M, Immenroth M. Validity of the Czech, German, Italian, and Spanish version of the Moorehead-Ardelt II questionnaire in patients with morbid obesity. *Obes Facts*. 2009; 2(Suppl 1):57-62.
42. GarciaCaballero M, Martínez-Moreno JM, Toval JA, Miralles F, Mínguez A, Osorio D, Mata JM, Reyes-Ortiz A. Improvement of C peptide zero BMI 24-34 diabetic patients after tailored one anastomosis gastric bypass (BAGUA). *Nutr Hosp*. 2013; 28 Suppl 2:35-46.
43. García-Caballero M, Valle M, Martínez-Moreno JM, Miralles F, Toval JA, Mata JM, Osorio D, Mínguez A. Resolution of diabetes mellitus and metabolic syndrome in normal weight 24-29 BMI patients with one anastomosis gastric bypass. *Nutr Hosp*. 2012; 27(2):623-31.
44. Colagiuri A. Global Diabetes Plan 2011-2021. 2005. [Consulted May 9, 2015] Available in:
http://www.idf.org/sites/default/files/Global_Diabetes_Plan_Final.pdf

45. Yu JC. Bariatric surgery and multidisciplinary comprehensive treatment for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2012; 15(11):1106-8.
46. Pontiroli AE, Folli F, Paganelli M, Micheletto G, Pizzocri P, Vedani P, Luisi F, Perego L, Morabito A, Bressani Doldi S. Laparoscopic gastric banding prevents type 2 diabetes and arterial hypertension and induces their remission in morbid obesity: a 4-year casecontrolled study. *Diabetes Care*. 2005; 28(11):2703–9.
47. Malkani S. An update on the role of bariatric surgery in diabetes management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015; 22(2):98-105.
48. Ngiam KY, Lee WJ, Lee YC, Cheng A. Efficacy of metabolic surgery on HbA1c decrease in type 2 diabetes mellitus patients with BMI >35 kg/m²--a review. *Obes Surg*. 2014; 24(1):148-58.
49. Kim JW, Cheong JH, Hyung WJ, Choi SH, Noh SH. Outcome after gastrectomy in gastric cancer patients with type 2 diabetes. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(1):49-54.
50. Lee WJ, Hur KY, Lakadawala M, Kasama K, Wong SK, Lee YC. Gastrointestinal metabolic surgery for the treatment of diabetic patients: a multi-institutional international study. *J Gastrointest Surg*. 2012; 16(1):45-51; discussion 51-2.
51. Dixon JB, Hur KY, Lee WJ, Kim MJ, Chong K, Chen SC, Straznicki NE, Zimmet P. Gastric bypass in Type 2 diabetes with BMI >30: weight and weight loss have a major influence on outcomes. *Diabet Med*. 2013; 30(4):e127-34.
52. Garcíacaballero M, Reyes-Ortiz A, García M, Martínez-Moreno JM, Toval JA, García A, Mínguez A, Osorio D, Mata JM, Miralles F. Changes of body composition in patients with BMI 23-50 after tailored one anastomosis gastric bypass (BAGUA): influence of diabetes and metabolic syndrome. *Obes Surg*. 2014; 24(12):2040-7.
53. Himpens J, Verbrugghe A, Cadière GB, Everaerts W, Greve JW. Long-term results of laparoscopic Roux-en-Y Gastric bypass: evaluation after 9 years. *Obes Surg*. 2012; 22(10):1586-93.
54. Patti ME, Goldfine AB. Hypoglycaemia following gastric bypass surgery--diabetes remission in the extreme? *Diabetologia*. 2010; 53(11):2276-9.

55. Lee WJ, Wang W, Lee YC, Huang MT, Ser KH, Chen JC. Effect of laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes mellitus: comparison of BMI>35 and <35 kg/m². J Gastrointest Surg. 2008; 12(5):945-52.

1. INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES:

La palabra diabetes tiene su origen en el griego *διαβήτης* y significa “atravesar o discurrir a través”, mientras que mellitus proviene del latín *mel* y significa “dulce como la miel”.

La diabetes es una enfermedad conocida desde épocas muy antiguas. La primera referencia histórica que existe figura en un papiro egipcio descubierto en una tumba de Tebas, por Ebers en 1862, papiro que había sido escrito aproximadamente en el año 1500 antes de JC.

El término diabetes, fue acuñado hasta el siglo I por un médico turco, Areteo de Capadocia. Galeno, en el siglo II, interpretó que la diabetes era producida por la incapacidad del riñón para retener agua, y ésta idea persistió hasta el siglo XVII, cuando Thomas Willis se atrevió a probar la orina de un diabético descubriendo, que la orina tenía sabor dulce.

En 1775, Mathew Dobson descubrió que el sabor dulce de la orina era debido a la presencia de azúcar, concluyendo que la pérdida de peso y fuerza de los diabéticos era debido a la pérdida de material nutritivo por la orina. En 1869, Paul Langerhans, publicó en su tesis doctoral sobre histología del páncreas, el descubrimiento de unos grupos de células en forma de pequeñas islas, independientes del resto de la estructura de la glándula.

En 1889, dos cirujanos, Von Mering y Minkowsky observaron que tras la extirpación del páncreas a animales, éstos se volvían diabéticos. Todo hacía suponer que el páncreas fabricaba una sustancia que se vertía a la sangre y cuya ausencia era la responsable de la diabetes.

La búsqueda de esta sustancia llevó a cabo en 1921 por Banting y Best, quienes descubrieron la insulina que se produce en el páncreas, específicamente en las células beta que se localizan en los islotes de Langerhans. Esta sustancia fue utilizada en Leonard Thompson en enero de 1922, quien fue la primera persona en recibir una inyección de insulina para tratar su diabetes (1).

1.1. Metabolismo glucémico y lipídico en el humano

La diabetes mellitus es una enfermedad que se caracteriza por la alteración del metabolismo glucémico y de los lípidos. Por lo tanto, es necesario conocer como se realiza el metabolismo para comprender las alteraciones que se presentan.

El metabolismo es una actividad celular muy coordinada por diversas rutas metabólicas que cooperan entre sí para obtener energía química a partir de la degradación de nutrientes ricos en energía obtenidos de los alimentos. Convierte las moléculas de los nutrientes en moléculas características de la propia célula como precursores de las macro-moléculas, polimeriza los precursores monoméricos en macro-moléculas formadores de proteínas, ácidos nucleicos y polisacáridos. Sintetiza y degrada biomoléculas requeridas en funciones celulares especializadas tales como los lípidos de membranas, mensajeros intracelulares y pigmentos.

Por lo tanto, el metabolismo es la suma de todas las transformaciones químicas que se producen en una célula y el organismo, donde se llevan a cabo cientos de reacciones químicas diferentes catalizadas enzimáticamente y que constituyen las rutas metabólicas.

Cada uno de los pasos consecutivos de una ruta metabólica ocasiona un pequeño cambio específico en la célula, como la eliminación, adición o transferencia de un átomo o grupo funcional determinado. El precursor se convierte en un producto a través de una serie de intermediarios metabólicos denominados metabolitos.

Dentro del metabolismo, se realizan diferentes acciones como las descritas a continuación:

El metabolismo intermediario combina todas las rutas metabólicas que interconvierten precursores, metabolitos y productos de baja masa molecular.

El catabolismo, es la fase de degradación del metabolismo donde las moléculas nutrientes de origen orgánico (glúcidos, grasas y proteínas) se convierten en productos más pequeños y sencillos como el ácido láctico, CO_2 , NH_3 , etc. Esta es la forma de cómo se libera energía (efecto inicial de la cirugía bariátrica), parte de la cual se realiza con la formación de ATP y transportadores electrónicos reducidos.

El anabolismo o biosíntesis, es un proceso de formación de pequeños y sencillos precursores que se integran a las moléculas mucho mayores y complejas entre las que se encuentran los lípidos, los polisacáridos, proteínas y ácidos nucleicos. Estas reacciones requieren un aporte de energía que proviene del grupo fosforilo del ATP.

La mayoría de las células contienen las enzimas para llevar a cabo tanto la degradación o la síntesis de los tipos importantes de biomoléculas (como los ácidos grasos).

La síntesis y degradación simultánea de ácidos grasos no se realiza simultáneamente, se evita regulando recíprocamente las reacciones anabólicas y catabólicas: cuando una se lleva a cabo, la otra se inhibe.

El número de transformaciones metabólicas que se llevan a cabo en una célula son muy variadas. Tienen la capacidad de llevar a cabo miles de reacciones específicas catalizadas por enzimas como la transformación de un nutriente en aminoácidos, nucleótidos o lípidos. También realiza la extracción de energía a partir de combustibles mediante su oxidación o polimeración de sus subunidades monoméricas a macro-moléculas.

Las rutas metabólicas están reguladas a varios niveles, desde el interior de la célula y desde el exterior. La regulación más inmediata es a través de la biodisponibilidad del sustrato (2).

1.1.1. Rutas metabólicas

El destino de los componentes de la dieta después de la digestión y la absorción constituye el metabolismo intermediario. Abarca un campo extenso que no sólo describe las vías metabólicas seguidas por las moléculas individuales, sino que comprende sus interrelaciones y los mecanismos que regulan el flujo de los metabolismos a través de ellas.

Las vías metabólicas pueden clasificarse en tres categorías:

- 1) Vías anabólicas, que se ocupan de la síntesis de los compuestos que constituyen la estructura y la maquinaria corporal. Una de ellas es la síntesis de proteínas.
- 2) Vías catabólicas, que realizan procesos oxidativos que producen energía libre, por lo general, en forma de fosfatos de alta energía o de equivalentes reductores, por ejemplo la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa.
- 3) Vías anfibólicas, con más de una función y tienen lugar en las encrucijadas del metabolismo, cuando actúan como enlace entre las vías anabólicas y catabólicas, por ejemplo, el ciclo del ácido cítrico.

Los productos de la digestión proporcionan a los tejidos bloques estructurales para la biosíntesis de moléculas complejas, así como combustible para energizar los procesos vivientes.

Casi todos los productos de la digestión de los carbohidratos, lípidos y proteínas son catabolizados a un metabolito común, el acetil-CoA, antes de su oxidación final a CO_2 en el ciclo del ácido cítrico. El acetil-CoA se utiliza también como bloque estructural para la biosíntesis de ácidos grasos de cadena larga, colesterol y otros esteroides a partir de carbohidratos, colesterol y cuerpos cetónicos. La glucosa proporciona esqueletos de carbono para la fracción glicerol de las grasas y para varios aminoácidos no esenciales.

Todos los productos hidrosolubles de la digestión son transportados al hígado a través de la vena portal hepática para procesamiento como la oxidación o síntesis de moléculas, algunas de las cuales son exportadas al resto del cuerpo como proteínas plasmáticas.

El hígado tiene una función directa en la regulación de la concentración de numerosos constituyentes sanguíneos, incluyendo la glucosa y los aminoácidos, dado que su función primaria es servir a los tejidos extra hepáticos.

En las células hepáticas, además del núcleo, hay compartimientos metabólicos subcelulares primarios. El citosol contiene las enzimas de las vías de la glucólisis, glucogénesis, glucogenólisis, del ciclo del fosfato de pentosa o pentosafosfato y de la lipogénesis. Por su parte, la mitocondria contiene las enzimas principales de la oxidación, incluyendo las del ciclo del ácido cítrico, beta oxidación de ácidos grasos y la cadena respiratoria.

El metabolismo de los aminoácidos tiene lugar en el citosol, las mitocondrias y el retículo endoplásmico, donde los aminoácidos son convertidos en proteínas por los ribosomas. Además, las membranas del retículo endoplásmico contienen enzimas para otros numerosos procesos, incluyendo la formación de glicerolípidos y el metabolismo de fármacos.

Las vías metabólicas son reguladas por mecanismos rápidos que afectan la actividad de enzimas existentes, por ejemplo, la modificación alostérica y covalente. A menudo, esta última es iniciada por la acción de hormonas. Las hormonas regulan también mecanismos haciéndolos más prolongados o lentos, a través de la estimulación o inhibición de la síntesis de proteínas enzimáticas.

El conocimiento de estas vías es primordial para la comprensión profunda de las anomalías que se presentan en muchas enfermedades como la diabetes mellitus (3).

Carbohidratos

Los carbohidratos están ampliamente distribuidos en vegetales y animales, donde desempeñan funciones estructurales y metabólicas. En los vegetales, la glucosa es sintetizada por fotosíntesis a partir de bióxido de carbono y agua, y es almacenada como almidón o convertida a celulosa que forma parte de la estructura del soporte vegetal. Los animales pueden sintetizar algunos carbohidratos a partir de lípidos y proteínas, pero el volumen mayor de los carbohidratos de los animales se deriva en última instancia de los vegetales.

El azúcar es el carbohidrato más importante para el ser humano. Cuando se ingiere, la mayor cantidad del carbohidrato dietético pasa al torrente sanguíneo en forma de glucosa, o si se necesita es producida en el hígado, y a partir de ella se forman los demás carbohidratos en el cuerpo. Es también el combustible principal de los mamíferos (excepto los rumiantes) y un combustible universal para el feto. En el organismo, es convertida a otros carbohidratos que tienen funciones altamente específicas, por ejemplo, glucógeno para su almacenaje, ribosa en los ácidos nucleicos, galactosa en la lactosa de la leche, ciertos lípidos complejos, y cuando se combina con proteínas en las glucoproteínas y los proteoglucanos.

Los carbohidratos se clasifican de la siguiente manera (Tabla 1):

1. Los monosacáridos son aquellos carbohidratos que no pueden ser hidrolizados en moléculas más sencillas. Se subdividen en triosas, tetrasas, pentosas, hexosas, heptosas u octosas dependiendo de la cantidad de átomos de carbono que contengan, y aldosas o cetosas dependiendo si tienen o no grupo aldehído o cetona.
2. Los disacáridos tienen dos moléculas del mismo o de diferentes monosacáridos cuando se hidrolizan como la maltosa, que produce dos moléculas de glucosa, y la sucrosa que produce una molécula de glucosa y una de fructosa.
3. Los oligosacáridos son los compuestos que por hidrólisis dan 2 a 10 moléculas de monosacárido como la maltotriosa.
4. Los polisacáridos son aquellos carbohidratos que al ser hidrolizados dan más de 10 moléculas de monosacáridos. Los almidones y las dextrinas son ejemplos de polisacáridos que pueden ser lineales o ramificados. Según la

naturaleza de los monosacáridos a que dan origen por hidrólisis, en ocasiones se le designa como hexosanos o pentosanos (3).

Tabla 1. Clasificación de los hidratos de carbono.

Tipos de carbohidratos	Aldosas	Cetosos
Triosas (C₃H₆O₃)	Glicerosa	Dihidroxiacetona
Tetrosas (C₄H₈O₄)	Eritrosa	Eritulosa
Pentosas (C₅H₁₀O₅)	Ribosa	Ribulosa
Hexosas (C₆H₁₂O₆)	Glucosa	Fructosa

Esta información muestra los tipos de carbohidratos que pueden ser utilizados en el metabolismo humano.

Metabolismo de los hidratos de carbono

Los carbohidratos son uno de los principales componentes de la alimentación. Su principal función es suministrar energía al cuerpo, especialmente al cerebro y al sistema nervioso.

Están constituidos por carbono, hidrógeno y oxígeno que varían desde azúcares simples hasta polímeros muy complejos. La dieta humana solo contiene algunos tipos de hidratos de carbono como la sacarosa (azúcar de caña), lactosa (disacárido de la leche), almidones (grandes polisacáridos) y en menor grado la amilosa, glucógeno, alcohol, ácido láctico, ácido pirúvico, pectinas y dextrinas. Los carbohidratos que se encuentran en alimentos naturales son en forma de glucosa y fructosa (4).

El metabolismo tiene diferentes rutas de utilización de la glucosa: la vía del almacenamiento por medio del glucógeno, almidón y sacarosa. La vía de la oxidación por la ruta de las pentosas fosfato produce Ribosa 5-fosfato; y la ruta de la oxidación vía glucólisis, el piruvato (2).

Para poder transformar la glucosa como fuente de energía por parte del cuerpo, se necesita una enzima llamada amilasa, que ayuda a descomponer los carbohidratos en glucosa. La dextrosa es la forma de azúcar que se encuentra en el torrente sanguíneo, y es el principal producto formado por hidrólisis de carbohidratos más complejos en el proceso de digestión.

Los carbohidratos para ser absorbidos primero deben ser reducidos a monosacáridos. La digestión de carbohidratos inicia en la boca por la ptialina

(amilasa salival) y continúa en el estómago donde el 30-40% se digiere. Este proceso se detiene por el pH <4 del ácido clorhídrico. A este nivel, los hidratos de carbono están ya hidrolizados a maltosa.

Posteriormente el quimo formado y mezclado con los jugos pancreáticos pasa al intestino delgado, donde con ayuda de la fermentación bacteriana se realiza la digestión de carbohidratos en casi su totalidad. La amilasa pancreática descompone los almidones en dextrinas y maltosa. En las células epiteliales de las superficies del borde en cepillo que recubren el intestino se encuentran varias enzimas como la sacarasa, lactasa, maltasa e isomaltasa (o alfa dextrinasas) que actúan sobre la sacarosa, lactosa, maltosa e isomaltosa respectivamente, obteniéndose los monosacáridos resultantes glucosa, galactosa y fructuosa que pasan a través de las células de la mucosa y luego por los capilares hacia el torrente sanguíneo, donde se transportan por la vena porta hacia el hígado.

Una vez que la glucosa se encuentra circulando en el torrente sanguíneo, debe ser rápidamente transferida dentro de las células o ser almacenada en forma de glucógeno principalmente en hígado (5-8%) o en células musculares (1-3%) para evitar la hiperglicemia y la glucosuria. Gran parte de la glucosa se oxida por la vía del ciclo del ácido cítrico para satisfacer necesidades de energía inmediatas de los tejidos. Sin embargo parte de la glucosa se convierte en otros carbohidratos necesarios como ribosa, fructosa, desoxirribosa, glucosamina y galactosamina necesarios para la producción de aminoácidos no esenciales (4).

Por el contrario, cuando se requiere liberación de energía para conservación de la glucemia dentro de límites, normales se produce la gluconeogénesis (5). Es una ruta metabólica anaeróbica que permite la biosíntesis de glucosa a partir de materiales no glucídicos, donde sus principales sustratos son alanina, glutamina, glicerol, etc.

El hígado es considerado el sitio más importante para la realización de la gluconeogénesis (6-8), sin embargo, también realiza la conversión de carbohidratos a grasas (lipogénesis de novo), que requiere un consumo de grandes cantidades de carbohidratos (6).

Lípidos

Los lípidos son un grupo heterogéneo de compuestos emparentados por sus propiedades físicas más que por las químicas. Tienen la propiedad común de ser relativamente insolubles en agua y solubles en los solventes no polares como el éter, el cloroformo y el benceno. Así, los lípidos incluyen grasas, aceites, esteroides, cera y compuestos relacionados.

Los lípidos son constituyentes importantes de la alimentación humana no solo por su elevado valor energético, sino también por las vitaminas liposolubles y los ácidos grasos esenciales contenidos en la grasa de los alimentos naturales.

En el cuerpo, las grasas sirven como una fuente eficiente, directa y potencial de energía cuando están almacenadas en el tejido adiposo. Sirven como aislante térmico en los tejidos subcutáneos y alrededor de ciertos órganos, y los lípidos no polares actúan como aislantes eléctricos que permiten la propagación rápida de las ondas despolarizantes a lo largo de los nervios mielinizados.

El contenido de lípidos en el tejido nervioso es particularmente alto. Los lípidos y proteínas combinados (lipoproteínas) son constituyentes celulares importantes que se encuentran en la membrana celular y en las mitocondrias. Sirven también como medios para transportar lípidos en la sangre. El conocimiento de la bioquímica de los lípidos es importante en la comprensión de muchas áreas biomédicas de interés, por ejemplo la obesidad, aterosclerosis, y la función de varios ácidos grasos poliinsaturados en la nutrición y la salud (3).

Los carbohidratos y grasas proveen la mayor parte de energía proveniente de la dieta tras ser metabolizados a glucosa y ácidos grasos. Son la principal forma en que se distribuyen a través del cuerpo para su utilización (6). Después de las comidas, la digestión de grasas se inicia desde la boca por medio de la lipasa lingual y en el estómago por activación de la lipasa gástrica que degrada a los triglicéridos, al colesterol y los fosfolípidos. Posteriormente el estómago agita la mezcla de grasa con los productos de la digestión gástrica haciendo una emulsión (quimo) que sirve para reducir el tamaño de los glóbulos de grasa, para que las enzimas digestivas (lipasa pancreática y lipasa intestinal) hidrolicen los triglicéridos de cadena corta en ácidos grasos y 2-monoglicéridos mientras pasan al intestino delgado.

Después se libera la enterogastrona que inhibe la secreción y motilidad gástricas retardando el transporte de lípidos al duodeno para que formen micelas y se facilite el paso de lípidos a través del ambiente acuoso de la luz intestinal hacia las células del borde en cepillo. Una vez en el enterocito, se reestructuran nuevamente hacia triglicéridos para ser secretados a la sangre por medio de las lipoproteínas de baja densidad VLDL y sean almacenados en el tejido adiposo como triglicéridos re-esterificados, o puedan sean metabolizados hacia ácidos grasos y usados como fuente de energía. Las fuentes de ácidos grasos para la formación de triglicéridos hepáticos pueden venir del plasma o ser sintetizados dentro del hígado por medio de la lipogénesis (5,7-9).

1.2. El tracto digestivo y su relación con la homeostasis de la glucemia

El tracto gastrointestinal representa el primer sitio de interacción entre los nutrientes ingeridos y el huésped, iniciando los sistemas de retroalimentación negativa cruciales dirigidas al control de la ingesta de alimentos y regulación del balance energético (10).

1.2.1. Microbiota intestinal

La microbiota intestinal son los trillones de microorganismos colonizadores del tracto gastrointestinal que abarcan miles de especies en una concentración media de 10^{14} por ml y con un peso promedio de 1.5 kg, que se integran a los múltiples procesos fisiológicos del huésped (11).

Un concepto importante, es que todos los mamíferos nacen estériles, sin ningún tipo de flora intestinal. Tras las primeras horas, días y semanas, la madre y la flora del medio ambiente colonizan el cuerpo general del recién nacido en un orden específico (12). La microbiota inicial del intestino del bebé es una estructura generalmente dominada por *bifidobacterias*, y por medio de una serie de sucesiones y reemplazos en el tiempo, cambia a un patrón más complejo en los adultos (13). Los cambios de la microbiota se tornan distintos en sujetos ancianos a la observada en los adultos más jóvenes, con una mayor proporción de *bacteroides spp* y grupos distintos de *clostridium*. Existen normas ecológicas que gobiernan la forma de la diversidad microbiana durante toda la vida. Esto sugiere que cada miembro puede interactuar en una perfecta simbiosis mutualista entre sí y define una microbiota estable (14).

Con las tecnologías de secuenciación de alto rendimiento y los perfiles de metagenómica, se ha dado lugar a una identificación y caracterización mucho más robusta y completa de la microbiota que las técnicas de cultivo que se realizaban anteriormente. La microbiota del humano contiene los tres principales grupos de bacterias dominantes que son la *Archaea*, *Bacteria* y *Eukarya*. De todas las comunidades microbianas en todo el cuerpo (piel, boca, vagina, etc), el tracto intestinal alberga la población microbiota más densa y más estudiada intensamente, con más de 1,000 especies de bacterias diferentes que componen la mayor parte de los 100 billones de microorganismos que habitan el intestino (11,15).

Sin embargo, antes de alcanzar una ecología microbiana ideal, los microbios interactúan con el huésped. Esta interacción de las células epiteliales con microbios y sus componentes liberados incluyendo sus metabolitos, son mediadores clave de la intercomunicación entre el epitelio y otros tipos de células.

Se ha considerado que la colonización microbiana intestinal temprana en el nacimiento puede afectar a la aparición de enfermedades metabólicas. Se ha encontrado que el recuento de bifidobacterias en muestras fecales durante la infancia, fue mayor en los niños con peso normal, y por el contrario, la aberración de la microbiota en la infancia en los niños con exceso de peso se asoció con un mayor número de *Staphylococcus aureus* (16).

Una vez establecida la microbiota en los adultos, sustancias tales como antibióticos, prebióticos y probióticos podrían modular su arquitectura ecológica. Sin embargo, aunque existe cierta plasticidad, estos efectos son siempre reversibles, lo que sugiere que hay una relación estrecha del huésped con la microbiota que se ha establecido durante la vida neonatal, donde el anfitrión da forma a la microbiota y viceversa (17).

Sin embargo, la dieta puede ser un factor regulador importante en la conformación de la microbiota intestinal y, por lo tanto del metabolismo del huésped dado su importante papel en la digestión (18). Se considera un posible factor asociado a la obesidad cuando hay alteraciones en ella. Las amplias capacidades metabólicas que tiene el intestino y la absorción en sus células epiteliales secretoras, proporcionan un papel interactivo para la microbiota intestinal influyendo en la absorción de nutrientes intestinales en el desarrollo de la obesidad, sobre todo por la capacidad de la microbiota de influir en la detección de nutrientes intestinales y la regulación del equilibrio de energía (10).

La microbiota intestinal se sustenta del alimento que es absorbido por ella misma según su estructura ecológica. Cada bacteria individual convive con la ecología mutualista con los demás. Por lo tanto, un exceso o falta de nutrientes puede cambiar la actividad metabólica de una bacteria dada, ya que no producirá en exceso un metabolito esencial o perjudicial para las bacterias vecinas. El ejemplo principal es el oxígeno que se ha utilizado por los aerobios del tracto intestinal superior que inducen un estado anaeróbico profundo en el intestino distal, permitiendo a anaerobios estrictos sobrevivir. El uso de prebióticos, tales como polisacáridos no digeribles de la dieta sirven como sustratos para los géneros bifidobacterium que favorecerá su crecimiento y su función anti-inflamatoria (19). De esta forma, una dieta enriquecida en grasa, impacta fuertemente el posible desarrollo de la diabetes y la obesidad.

Los mecanismos moleculares por los cuales la microbiota intestinal induce enfermedades metabólicas, están vinculados a un mayor aprovechamiento de la energía y el aumento del estado inflamatorio de bajo grado que caracteriza la resistencia a la insulina y la obesidad (20). El cambio en la microbiota intestinal se ha relacionado con el fenotipo del obeso y/o diabético.

Los pacientes obesos se caracterizan por cambios en la abundancia relativa de dos divisiones bacterianas dominantes, los Bacteroidetes y los Firmicutes que han mostrado una relación Bacteroidetes/Firmicutes reducida en los pacientes obesos que evolucionaron a ser delgados durante la pérdida de peso. Por lo tanto, la obesidad se asocia con cambios en el filo de la microbiota y reduce la diversidad bacteriana (21).

La microbiota intestinal en pacientes diabéticos tipo 2 es de los tipos de filo Firmicutes y la clase Clostridia. Estos se encuentran reducidos significativamente en el grupo de diabéticos en comparación con un grupo control. Así como las proporciones de Bacteroidetes/Firmicutes, y las relaciones de grupo Bacteroides-Prevotella/Coccoides-E; grupos de bacterias rectales se han correlacionado positiva y significativamente con la concentración de glucosa en plasma, pero no con el IMC. Por lo tanto, las secuencias bacterianas específicas para la DM2, pueden ser consideradas como la firma del síndrome hiperglucémico.

A medida que la fisiología y el medio ambiente difieren a lo largo del tracto gastrointestinal, también lo hacen sus habitantes con importantes diferencias en las comunidades bacterianas y sus funciones en las diferentes regiones anatómicas distintas. En los seres humanos, la densidad bacteriana es más alta en el tracto intestinal distal, con la concentración más alta encontrada en el intestino grueso (22).

Los microbios intestinales utilizan los nutrientes y producen metabolitos que influyen en una amplia gama de fenotipos metabólicos humanos incluyendo la susceptibilidad a condiciones tales como la obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico o la esteatosis hepática. Usando análisis bioquímicos y de metagenómica se ha demostrado que estos cambios afectan el potencial metabólico de la microbiota intestinal de los ratones obesos. El "microbioma obeso" tiene una mayor capacidad de capturar energía de la dieta. Sin embargo, un punto importante es que este rasgo es transmisible desde la colonización de ratones libres de gérmenes con la microbiota de ratones obesos, resultando en un aumento significativamente mayor en la grasa corporal total (hasta 40%) que la colonización con la microbiota de un ratón delgado. En consecuencia, los animales libres de esos gérmenes están protegidos contra la obesidad que se desarrolla después de consumir un alto contenido en grasas, como la dieta rica en azúcar estilo occidental (23).

Además, la microbiota intestinal influye fuertemente en el almacenamiento de grasa en el tejido adiposo blanco. Puede también regular fuertemente el metabolismo de los lípidos y sus consecuencias sobre las enfermedades cardiovasculares. Esta hipótesis es fácilmente intuitiva, ya que el intestino es la puerta de entrada de los lípidos. La microbiota, aunque presente en baja concentración en el duodeno y el

yeyuno (10^4 - 10^5 células/ml), es donde la mayoría de los lípidos son absorbidos. Por el contrario, cuando hay un exceso de lípidos, estos no se absorben y alimentan la microbiota presente en el intestino grueso que producirá metabolitos “informativos”. Por lo tanto, los ratones que tienen una microbiota normal, se caracterizan por tener un aumento de la producción de metabolitos de energía, por ejemplo el pirúvico, cítrico, fumárico y ácido málico, en comparación con los ratones libres de esos gérmenes (24).

Pocos estudios han informado de la relación entre la composición de la microbiota intestinal, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares (ECV) en los seres humanos. Larsen y cols (22) demostraron que las secuencias de 16S rDNA representan a la clase de bacteroidetes, fueron ligeramente superiores en los sujetos diabéticos que en los no diabéticos. En este estudio, una menor proporción de clase clostridia y mayor proporción de clase betaproteobacteria estaban asociados con la diabetes. Otro estudio comparó el perfil de la microbiota fecal de tres grupos de sujetos (grupo control magro, diabéticos obesos y obesos no diabéticos) con una técnica de PCR (reacción en polimerasa de la cadena) cuantitativa y encontró que la diabetes se asoció con una reducción de *faecalibacterium* especies *prausnitzii* (25). Un estudio de casos y controles con 16 diabéticos tipo 2 y 12 controles sanos descubrió bajos niveles de *B. vulgatus* y *bifidobacterium* en el grupo de diabéticos (26).

La interacción entre la microbiota intestinal, oral y las enfermedades cardiovasculares, en particular la aterosclerosis, se ha descubierto recientemente (27). Curiosamente, se encontraron gran cantidad de ciertas bacterias en las placas ateroscleróticas y en la boca, pero no se encontró relación entre la microbiota de las placas ateroscleróticas y la microbiota intestinal de los pacientes afectados.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la influencia de la microbiota en la resistencia a la insulina y la DM2, tal como la endotoxemia metabólica, las modificaciones en la secreción de las incretinas y la producción de butirato.

Sin embargo, aunque las herramientas de metagenómica han proporcionado una importante cantidad de datos acerca de la caracterización y el papel potencial de esta microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad humana y DM2, la relación de causalidad entre esta microbiota y la obesidad aún debe ser confirmada en humanos (28).

La mayor disponibilidad de alimentos ricos en energía y los cambios culturales hacia un estilo de vida propicio a la obesidad representan contribuyentes destacados a la pandemia de la obesidad en todo el mundo (10).

1.2.2. Hormonas gastrointestinales

Las hormonas gastrointestinales coordinan en forma muy integrada la ingestión, procesamiento, absorción y distribución de los nutrientes esenciales. Las hormonas intestinales son secretadas por células endócrinas hacia la sangre, donde circulan para alcanzar sus tejidos diana. Este tipo de células se encuentran dispersas en la mucosa gastrointestinal. Se originan de células progenitoras situadas dentro de las criptas y migran hacia arriba por la vellosidad para diseminarse entre las células absorptivas del intestino.

La superficie apical de estas células consiste en microvellosidades capaces de determinar el contenido luminal del intestino. La exposición de estas células endócrinas a estímulos como los alimentos, cambios en el pH luminal y otras secreciones intestinales situadas en la luz del órgano, desencadenan los acontecimientos intracelulares que ocasionan la secreción de las hormonas desde la superficie basal de la célula a los capilares adyacentes. Al alcanzar la circulación sistémica, estos transmisores se fijan a receptores específicos para las hormonas, en los respectivos tejidos diana para ejercer sus efectos fisiológicos.

En la tabla 2 se muestran los péptidos gastrointestinales más descritos en la literatura que intervienen en la regulación de las diferentes etapas de la digestión. Algunas son producidas por glándulas concretas y vertidas al líquido extracelular y la sangre por células secretoras aisladas distribuidas a lo largo del tubo digestivo (7).

Tabla 2. Polipéptidos gastrointestinales que tienen diferentes mecanismos de acción.

HORMONAS	NEUROTTRANSMISORES O NEUROMODULADORES	TRANSMISORES PARACRINOS
Gastrina	Colecistoquinina	Somatostatina
Colecistoquinina	Somatostatina	Péptido YY
Secretina	Péptido liberador de gastrina	
Péptido insulínico dependiente	Neuropéptido Y	
Polipéptido pancreático	Polipéptido intestinal vasoactivo	
Motilina	Neurotensina	
Insulina	Péptido relacionado al gen de la calcitonina	
Glucagón	Galanina	
Enteroglucagón	Péptido III	
Péptido YY	Pancreatina	
Somatostatina	Sustancia P	
GLP-1	Sustancia K	
GLP-2	Encefalina	
Leptina	Dinorfina	
Grelina		
Oxintomodulina		
GIP		

La cirugía bariátrica produce efectos sobre la diabetes mellitus debido a los cambios sobre algunas hormonas mencionadas en la tabla previa. Esto ha llevado a diversas teorías como los que se proponen en el siguiente apartado.

1.2.3. Teorías intestinales

Resultados de la cirugía bariátrica en la pérdida de peso, a menudo resulta en la remisión o curación de la diabetes. Sin embargo, la rápida mejora de la glucosa en la sangre dentro de días y/o semanas después sugiere mecanismos independientes del peso en el control de la diabetes. Hay muchas teorías posibles propuestas para explicar esto.

La teoría del intestino posterior (*The hindgut or incretin hypothesis*) propone que la rápida entrega de nutrientes al intestino delgado distal aumenta la liberación de GLP-1 y PYY que mejoran el metabolismo de la glucosa.

La hipótesis del intestino medio o de la regulación intestinal/hepática (*midgut hypothesis or intestinal/hepatic regulation hypothesis*) propone que la derivación de nutrientes al intestino delgado distal después de bypass gástrico Roux-en-Y (BGYR) mejora la gluconeogénesis intestinal, activa el sistema de señalización de glucosa hepato-portal, lo que disminuye la ingesta de alimentos y suprime la producción de glucosa hepática (HGP), que lleva a mejorar la homeostasis de la glucosa.

La hipótesis del intestino anterior (*the foregut hypothesis*) propone que la exclusión de los nutrientes en el intestino delgado proximal puede suprimir la secreción de factores anti-incretina desconocidos, dando lugar al aumento de la liberación de las incretinas que mejoran el control de la glucosa.

Por lo tanto, las mejoras metabólicas después del bypass gástrico han llevado a denominarla como una "cirugía metabólica" y a la DM2 a ser etiquetada como "enfermedad intestinal" (29). Sin embargo, la DM1 también mejora de una manera importante tras bypass gástrico como se demuestra en este estudio, por lo que se debería de considerar también como enfermedad intestinal.

Las 3 teorías intestinales mencionadas previamente, juegan un papel importante en los pacientes con DM1 no obesos tras cirugía a pesar de que los pacientes no tienen actividad celular beta, la actividad incretínica pudiera provocar neogenesis de los islotes para que apropiadamente secreten insulina, así como otras hormonas endógenas presentes normalmente. Por otro lado, se tiene la afectación autoinmune que destruye los islotes y que requeriría alguna terapia génica. Sin embargo, la

mejoría de estos pacientes tras BAGUA a medida es evidente, por mecanismos aún desconocidos, ya que no hay nada descrito en la literatura aún.

1.3. Páncreas y su actividad beta celular

1.3.1. Insulina

La insulina es una hormona anabólica peptídica de 51 aminoácidos que es secretada por las células β en los islotes de Langerhans. La insulina consiste en dos cadenas (A y B) conectadas por enlaces disulfuro. Una de sus funciones principales es la estimulación de la captación de glucosa de la circulación sistémica, así como la supresión de la gluconeogénesis hepática, realizando un papel primordial en la homeostasis de la glucosa y la prevención del trastorno metabólico llamado diabetes mellitus.

Los procesos de síntesis y secreción de insulina no se resolvieron hasta finales de 1960 con el descubrimiento de la proinsulina, un precursor de 110 aminoácidos, que es una proteína 9 kdalton, que contiene la cadena A y B de la insulina en una sola cadena continua unida a través de una región intermedia llamado el péptido C-4344.

El péptido C es un segmento de péptido de longitud variable, que consta de 26-31 residuos dependiendo de la especie, que une el extremo carboxi de la cadena B al extremo amino terminal de la cadena A, a través de dos enlaces de residuos dibásicos (Arg-Arg y Lys-Arg). La proinsulina se escinde en esos enlaces dibásicos por una enzima de tipo tripsina para liberar dos cadenas, la insulina y el C-péptido libre (30).

Chan y cols (31) descubrieron que había un precursor adicional de la insulina, la pre-proinsulina, que es un polipéptido de cadena única de 12 kdalton de proinsulina extendida a la terminal amino de 24 aminoácidos, donde posteriormente en el aparato de Golgi se realiza la conversión proteolítica a insulina, y se mantiene por varias horas dentro de gránulos secretores a medida que maduran en el citosol en preparación para su secreción.

La conversión de proinsulina a insulina se produce por la acción conjunta de dos tipos de proteasas: uno con actividad endoproteasa de tipo tripsina para escindir en los residuos dibásicos en cada extremo del péptido C, y otro con actividad de exopeptidasa como la carboxipeptidasa B, para eliminar los residuos básicos después de la división.

La glucosa, que es un efector positivo de biosíntesis, es el principal regulador de la biosíntesis y secreción de insulina, pero otras hormonas y sustancias químicas también juegan un papel importante. La glucosa provoca un aumento en los niveles de AMPc por un mecanismo que no parece involucrar la activación de la adenilato ciclasa. El AMPc entonces ejerce sus efectos a través de un mecanismo que implica la proteína quinasa A, que conduce a la fosforilación y la activación de ciertas

proteínas clave. A través de esta compleja cadena de acontecimientos, la glucosa y el AMPc aumentan rápidamente la traducción y transcripción de RNAm de insulina. Después, la transcripción del RNAm de la insulina se torna lenta, con una vida media de aproximadamente 30 horas en niveles normales o bajos. Sin embargo, los niveles elevados de glucosa aumentan la vida media del RNAm de insulina hasta el triple. La exocitosis de los gránulos secretores de la insulina es dependiente de calcio, que es el principal mecanismo de la secreción en ambos estados de glucemia, la estimulada y la basal. También es importante señalar que la secreción directa de la proinsulina se produce desde el RER (Retículo Endoplásmico Rugoso) a la membrana plasmática a través de otra vía no regulada.

Otros estimulantes de la secreción de insulina incluyen el glucagón (hormona secretada por las células- α en el páncreas), el péptido similar al glucagón (GLP-1), la colecistoquinina y el péptido inhibidor gástrico. Todas actúan a través de receptores específicos en la célula β . Los inhibidores de la secreción de insulina incluyen las catecolaminas (adrenalina y nonadrenalina) que interactúan con los receptores adrenérgicos en la membrana de las células β , y la somatostatina que es secretada por células δ de los islotes pancreáticos (30).

La insulina es una hormona importante que se requiere para el metabolismo normal. En sujetos sanos, la liberación de insulina es exquisitamente exacta para satisfacer la demanda metabólica. Específicamente, las células β detectan los cambios en la concentración de glucosa en plasma y responde con la liberación de cantidades correspondientes de insulina (32).

La insulina es producida por el páncreas por medio de células altamente especializadas llamadas células beta (células β -pancreáticas). Estas células se encuentran en pequeños conglomerados con otras células endócrinas (alfa, delta, PP, épsilon, que producen glucagón, somatostatina, polipéptido pancreático y grelina, respectivamente). Estos conglomerados son llamados Islotes de Langerhans. Hay aproximadamente 1 millón de islotes en el páncreas humano. Cada islote de Langerhans contiene de 1,000 a 3,000 células, con el 50 al 80% de células β -pancreáticas. Células que juegan un papel central en la patofisiología de la DM2. Sin embargo, la destrucción de estas células es mediada por un proceso autoinmune en pacientes con DM1, y en pacientes con DM2 la masa funcional de las células β -pancreáticas son insuficientes por diversos mecanismos (33).

Para detectar el estado nutricional, las células β se agrupan en los islotes que se conectan estratégicamente a la vasculatura. Los islotes forman una densa red con pequeños vasos sanguíneos y reciben 10 veces la cantidad de sangre que las células que rodean las regiones exocrinas. Los capilares que rodean los islotes muestran un notable número de pequeños poros llamados fenestras que permiten un mayor intercambio de nutrientes entre la circulación y los tejidos circundantes. Esta

estructura mejora la permeabilidad, permitiendo el acceso sin restricciones de nutrientes, de modo que las células β -pancreáticas puedan detectar el estado nutricional rápidamente. Las fenestraciones también permiten la difusión rápida de insulina en la sangre (34). Además de la glucosa, algunos aminoácidos y ácidos grasos también regulan la secreción de insulina. La figura 1 esquematiza la secreción de insulina regulada por nutrientes.

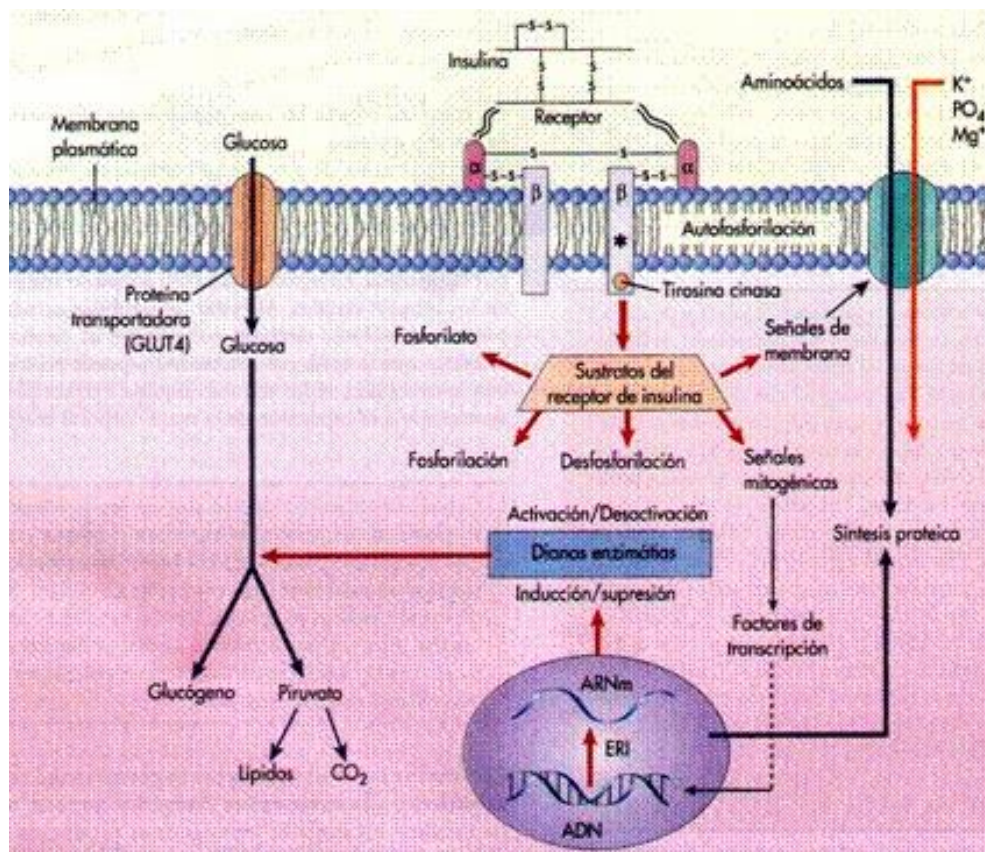


Figura 1. Ilustración esquemática de la secreción de insulina regulada por nutrientes.

Pero la insulina no siempre se excreta de manera normal. Las mutaciones en el gen de la insulina fueron descritos por primera vez por Tager y cols en 1979 (35) quienes mencionan que las mutaciones afectan el procesamiento de la proinsulina o ya sea la afinidad de las insulinas mutantes para el receptor. Todas estas mutaciones que se han encontrado son el resultado de sustituciones de aminoácidos individuales que producen una hormona alterada o pro-hormona, y a menudo están asociados con la intolerancia a la glucosa y diabetes.

1.3.2. Índice HOMA

La insulino-resistencia es una condición donde las cantidades normales de insulina no son las adecuadas para producir la respuesta biológica esperada en los tejidos diana como el muscular, hepático o adiposo para responder eficazmente a la insulina en cuanto a su efecto internalizador de la glucosa. Por lo tanto, la insulino-resistencia está asociada a una amplia variedad de efectos adversos en la salud humana incluyendo la DM2, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca congestiva, hígado graso no alcohólico, dislipidemia y enfermedades malignas (36).

Para conocer con precisión la presencia de la resistencia a la insulina, es necesario realizar algunas técnicas. La técnica "Gold standard" para determinar la resistencia a la insulina fue desarrollado por DeFronzo y cols en 1979 (37) por medio del clamp de glucosa donde se realizaba una infusión de glucosa y se realizaban mediciones plasmáticas de insulina posteriores a la infusión.

Posteriormente, se desarrolló el modelo de evaluación de la homeostasis para estimar la insulino-resistencia HOMA por Matthews y cols (38), que predice la función beta celular y la insulino-resistencia, y es actualmente ampliamente utilizado por ser más conveniente para obtener los resultados, ya que solo necesita una muestra de plasma sanguíneo para obtener insulina y glucosa.

Este método se ha aplicado y es válido en todos los grupos étnicos. Un estudio sugiere que el rango de la normalidad HOMA-IR en una población hispana saludable puede ser más alta que para los caucásicos en el centro y norte de América, y ciertamente esta población es conocida por tener una susceptibilidad genética a la DM2, que está estrechamente asociada con la resistencia a la insulina (39). Así mismo, la población asiática tiene mayor riesgo de DM2 que los blancos caucásicos a pesar de tener un IMC sustancialmente menor (40).

1.3.3. Células β -pancreáticas

Las células β -pancreáticas juegan un papel central en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa por medio de la secreción de insulina, hormona clave que regula los niveles de glucosa sanguíneos.

La disfunción de las células β -pancreáticas está asociada con la patogénesis y patofisiología de la DM2. El estudio sobre este tipo de células provee la base del entendimiento de la DM2 y su mejor tratamiento para una adecuada regulación de la glucosa plasmática. La tendencia actual de las investigaciones sobre las células

β -pancreáticas incluye los mecanismos de regulación de la insulina por señalización celular, los mecanismos de muerte celular, su papel en la patofisiología y patogénesis de la DM2, y el desarrollo de novedosas terapéuticas enfocadas a las células β -pancreáticas (41).

1.3.4. Apoptosis

La muerte de las células β -pancreáticas se produce principalmente por apoptosis que conduce en última instancia a la diabetes. La apoptosis sigue un proceso autoinmune llamada insulitis que involucra la secreción de una serie de citoquinas pro-inflamatorias liberadas por las células inflamatorias activadas que incluyen interleukin-1 beta (IL-1 β), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y gamma interferón (IFN γ).

Se ha demostrado que la exposición de las células beta a estas citoquinas es suficiente para inducir la apoptosis.

La activación de las células inflamatorias se debe a alteraciones genéticas de las quinasas c-Jun N-terminal (JNKs), también conocidas como proteínas quinasas activadas por estrés (SAPK), donde la fracción JNK1 está asociado con resistencia a la insulina y obesidad. La JNK2 protege parcialmente de la insulitis destructiva en el diabético no obeso. Mientras que el JNK3 se considera protector contra la apoptosis inducida por citoquinas en una línea de células secretoras de insulina.

Varios estudios han demostrado que la activación de JNK1 o JNK2 conduce a la inhibición de la Akt (que favorece la supervivencia celular), también llamada proteína quinasa B (PKB) sensibilizando a las células beta pancreáticas a la muerte (42).

Por lo tanto, la muerte celular β -pancreática que se lleva a cabo por medio de la apoptosis tanto en la DM1 y la DM2, se caracteriza por la destrucción progresiva de las células β . En la DM2 puede ser causada por un exceso de nutrientes entre muchas otras causas, y en la DM1 por una reacción autoinmune, pero hay una convergencia en rutas de señalización celular entre los dos tipos de diabetes (43), que se ilustra esquemáticamente en la figura 2.

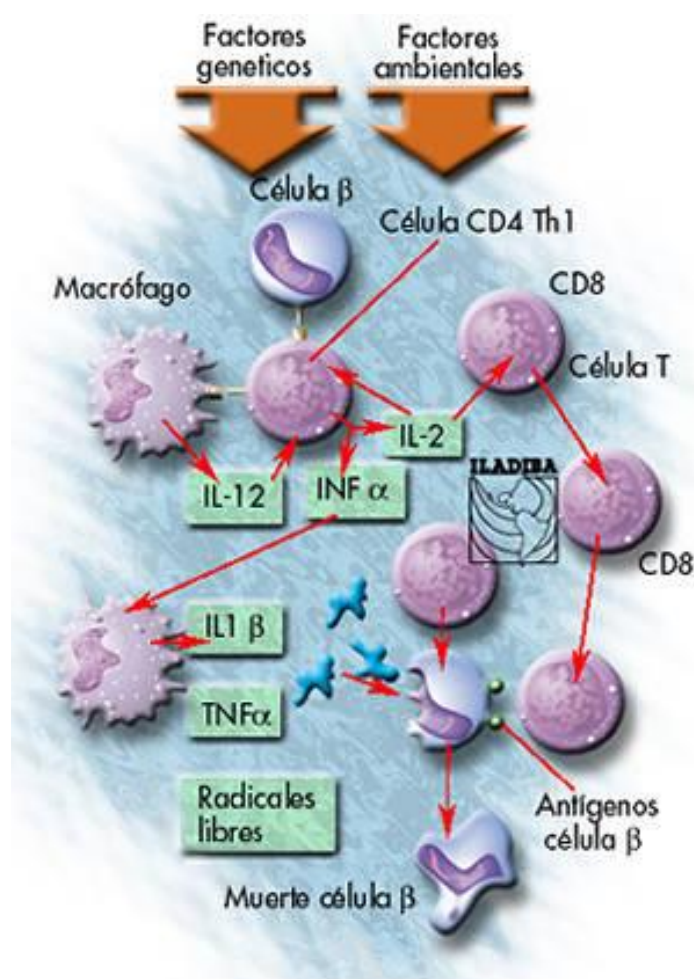


Figura 2. Ilustración esquemática de la apoptosis y disfunción celular β -pancreática

Sin embargo, las citoquinas y la hiperglucemia comparten algunos mecanismos comunes para alterar la expresión génica de las células β . La hiperglucemia aumenta la producción de IL-1 desde las células β (44). Sin embargo, los patrones de genes inducidos por la hiperglucemia en células β no son exactamente los mismos que los inducidos por las citoquinas, lo que sugiere que hay una divergencia en los mecanismos de apoptosis de las células β entre estas dos condiciones.

Los genes dependientes NF- κ B que están estrictamente activados por la IL-1 β , se mantienen sin cambios después de la exposición alta a la glucosa; mientras que el lactato deshidrogenasa A, la proteína mitocondrial de desacoplamiento UCP-2 y el factor de transcripción AMPc, responden al elemento modulador CREM al ser inducidas en la hiperglucemia (45,46).

La hiperglucemia puede causar glucotoxicidad. La glucotoxicidad β -celular, al menos en parte, es resultado de un incremento en el estrés oxidativo de células β . La fuente principal de estrés oxidativo, probablemente proviene de la cadena de transporte de electrones mitocondriales. Además, el estrés del retículo endoplásmico rugoso y la elevación sostenida de las concentraciones de calcio citosólico, también podrían ser posibles explicaciones de la pérdida de viabilidad de las células β .

Además de la glucotoxicidad, la alta concentración plasmática de ácidos grasos libres son otros factores de riesgo para la destrucción de las células β . Los ácidos grasos saturados tales como el palmitato, son altamente tóxicos a la exposición a largo plazo, mientras que los ácidos grasos mono-insaturados, como el oleato protegen las células β del palmitato y de la hiperglucemia que induce la apoptosis celular β (43).

1.3.5. Proliferación y diferenciación celular β pancreática

En los individuos adultos sanos, hay una relación extremadamente baja de replicación β -celular debida a la apoptosis (47).

Sin embargo, la proliferación de células β se puede aumentar en los individuos obesos y/o resistentes a la insulina durante la progresión de la autoinmunidad en la DM1, durante el embarazo y en respuesta a daño mecánico o químico, lo que demuestra la plasticidad del tejido. La población celular β puede aumentarse por varios mecanismos: la replicación de las células β existentes por medio de la neogénesis desde los precursores del páncreas (células madre), y la transdiferenciación de α -células completamente diferenciadas a células β durante la recuperación después de la destrucción celular β inducida por productos químicos, ocasionando que del 30-80% de las células β sean regeneradas derivadas de las células α . Además del aumento en el número de células, un aumento en el tamaño celular también contribuye a un aumento de la masa de células β en caso de tener un mayor requerimiento de insulina.

La hipótesis del mecanismo por el cual las células β se expanden implican la regulación de la síntesis de proteínas, pero el mecanismo molecular exacto no está claro.

La proliferación celular β y su diferenciación pueden ser influenciadas por ciertos nutrientes y ciertos factores de crecimiento. Los nutrientes estimulan la secreción de insulina, su síntesis, y también la proliferación de las células β . La glucosa es el nutriente fisiológico más relevante que promueve el crecimiento de las células β .

Algunos de los factores de crecimiento que pueden estimular el crecimiento de las células β , son el IGF-1 y la hormona de crecimiento, que son dependientes de la glucosa. Sin embargo, el crecimiento de las células β mediada por la glucosa es en gran medida por un efecto agudo. Sin embargo, la exposición crónica a la glucosa alta evocará la apoptosis de las células β (43).

1.4. Hiperglucemia, el inicio

1.4.1. Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina se define como el fallo del organismo a responder normalmente a la insulina. En situaciones normales, tras una ingesta los niveles de glucosa en plasma se elevan. Esta subida es detectada por las células β del páncreas que proceden a la secreción de insulina para mantener los niveles de glucosa constantes.

La insulina secretada por el páncreas ejerce las siguientes funciones en los tejidos periféricos:

- 1) Estimula la captación de glucosa por parte del músculo
- 2) Inhibe la producción hepática de glucosa
- 3) Inhibe la hidrólisis de las grasas del tejido adiposo y estimula la captación de glucosa en el mismo tejido

Todo ello conlleva a una bajada de los niveles de glucosa en plasma. La célula β del páncreas tiene la capacidad de adaptarse a cambios en la sensibilidad a la insulina del resto del organismo. Es decir, tras una pequeña pérdida de sensibilidad a la insulina, la célula β secretará más insulina y viceversa. Todo esto se pierde cuando aparece la resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina es un estado comúnmente asociado a la obesidad. Estudios realizados tanto en animales como humanos demuestran que la ganancia o pérdida de peso se correlaciona respectivamente con una peor o mejor sensibilidad a la insulina (48).

Se han propuesto varios factores que podrían relacionar la obesidad con la resistencia a la insulina, como los ácidos grasos libres, el TNF- α , la leptina y la angiotensina, todos ellos secretados por el tejido adiposo.

La resistencia a la insulina está también ligada a la edad, a un estilo sedentario de vida o incluso a una predisposición genética, y es la responsable en gran medida de la aparición de la DM2.

Esta conclusión se basa en:

- 1) Estudios que demuestran la presencia de resistencia a la insulina en pacientes con DM2 (49)
- 2) La presencia de resistencia a la insulina en la descendencia no diabética de pacientes con DM2 (50)
- 3) Estudios que demuestran la utilidad de la resistencia a la insulina como un marcador para predecir el desarrollo futuro de DM2 (49)
- 4) El uso de agentes sensibilizadores a la insulina para la prevención de la diabetes (51).

Aunque la definición de resistencia a la insulina había versado siempre en términos del metabolismo de la glucosa, en la última década se ha visto un cambio desde el punto de vista "glucocéntrico" tradicional hacia un nuevo punto de vista más "lipocéntrico". Esta hipótesis sostiene que anomalías en el metabolismo de ácidos grasos pueden resultar en una acumulación de lípidos en músculo, hígado y célula β (52).

Así, se ha propuesto que la acumulación ectópica de lípidos está involucrada en la aparición de la resistencia a la insulina en músculo, hígado y célula β . Esta teoría se ha llamado *teoría de la lipotoxicidad*.

La acumulación de lípidos en los miocitos y los hepatocitos está fuertemente correlacionada con la resistencia a la insulina en diabéticos (53,54), en parientes no diabéticos de pacientes con DM2 (55), o individuos con intolerancia a la glucosa e individuos obesos.

Por lo tanto parece que la desregulación del metabolismo de los lípidos juega un papel fundamental en la aparición de la resistencia a la insulina.

A continuación se analizará la fisiopatología de la resistencia a la insulina.

1.4.2. Resistencia a la insulina en músculo

El músculo en reposo es el responsable del 20% del metabolismo de la glucosa, pero bajo condiciones de estimulación por insulina es el responsable del 80% de la captación de glucosa y más de un 80% de esta glucosa captada, se acumula en forma de glucógeno. Por lo tanto, el músculo es el mayor contribuyente a la resistencia a la insulina en la DM2.

En pacientes diabéticos, la glucosa captada en respuesta a insulina es un 30-40% menor que en individuos no diabéticos, y un 90% de esta disminución es debida a

la menor captación por tejidos periféricos, y entre ellos principalmente el músculo. Todo esto confiere al músculo esquelético una vital importancia en el desarrollo de la resistencia a la insulina así como una posible diana farmacológica para el tratamiento de la DM2.

1.4.3. Resistencia a la insulina inducida por ácidos grasos

La primera evidencia de la participación de los ácidos grasos en la menor captación de glucosa en músculo fue propuesta en 1963 por Randle y cols (56). Propusieron una conexión entre la resistencia a la insulina en músculo y concentraciones elevadas de ácidos grasos. Demostraron que los ácidos grasos competían con la glucosa como sustrato energético en músculo y tejido adiposo, y describieron esta relación como el ciclo de la glucosa-ácidos grasos. De acuerdo con este ciclo, una oxidación incrementada de ácidos grasos causaría un incremento en los niveles mitocondriales de acetil-CoA/CoA y NADH/NAD⁺, con la subsiguiente inactivación de la piruvato deshidrogenasa. A su vez, esto induciría un aumento de los niveles celulares de citrato, conduciendo a la inactivación de la fosfofructoquinasa y a una acumulación de glucosa-6-fosfato (precursor de la síntesis de glucógeno). La glucosa-6-fosfato es un intermediario entre el transporte de glucosa y se fosforila por la hexoquinasa para la síntesis de glucógeno. Como la glucosa-6-fosfato inhibe la hexoquinasa, esto resultaría en una acumulación de glucosa y una inhibición de su transporte a través de la membrana.

Pero este modelo no concuerda con los estudios realizados por Shulman (57) que encontró que en individuos diabéticos, la síntesis de glucógeno estaba 50% disminuida respecto a individuos control. Para elucidar el mecanismo por el cual esto ocurría, hicieron estudios usando técnicas de resonancia magnética nuclear con ¹³C y ³¹P para seguir las concentraciones intracelulares de glucosa-6-fosfato.

El incremento en la glucosa-6-fosfato tras la estimulación por insulina está reducida en pacientes diabéticos, sugiriendo que el paso que controla la deposición de glucosa en músculo, es el transporte de glucosa y no la síntesis de glucógeno mediada por la glucógeno sintasa (58).

Usando la misma técnica para medir los niveles de glucosa en músculo, se observó que los niveles de glucosa en diabéticos eran muchos menores que los que tendrían que ser si la hexoquinasa fuera el paso limitante. Por lo tanto, el transporte de glucosa en músculo es el paso limitante que controla la síntesis de glucógeno, y este paso está disminuido en pacientes diabéticos.

Posteriormente, estudios realizados a cabo por Boden y cols (59) demostraron que infusiones de lípidos diseñadas para elevar los niveles de ácidos grasos en plasma tanto en humanos como roedores provocan una reducción del metabolismo de glucosa estimulado por insulina. Además, la pérdida de sensibilidad a la insulina sólo se daba después de varias horas tras el aumento de los ácidos grasos en plasma, de acuerdo con la idea de que la acumulación de ácidos grasos en músculo e hígado es la responsable de esta resistencia a la insulina.

De este modo, los ácidos grasos pueden provocar la resistencia a la insulina en el músculo afectando directamente al transporte de glucosa, bien con efectos directos sobre la actividad del GLUT 4 o alterando la translocación estimulada por insulina del GLUT 4 desde compartimentos intracelulares hacia la membrana plasmática. Del mismo modo que una infusión de lípidos conlleva a una pérdida de sensibilidad a la insulina en músculo, una acumulación de lípidos en músculo provoca el mismo efecto.

Estudios realizados con ratas alimentadas con dieta rica en grasa, demostraron una acumulación de triglicéridos en el músculo así como una pérdida de sensibilidad a la insulina (60). Así mismo, en humanos también se ha demostrado una correlación inversa entre acumulación de lípidos en el músculo y sensibilidad a la insulina (61).

Otra evidencia clara del importante papel que desempeña la acumulación de lípidos en el músculo, es la aparición de la resistencia a la insulina que proviene de los estudios realizados con ratones lipodistróficos. Estos ratones no tienen tejido adiposo y acumulan la grasa en los tejidos periféricos. Esto hace que estos ratones tengan dos veces más lípidos en hígado y músculo, y sean profundamente resistentes a la insulina (62).

Cuando a estos ratones se les trasplanta tejido adiposo normal, los lípidos intracelulares y la sensibilidad a la insulina se normalizan. Este mecanismo es análogo al que tienen las tiazolidinedionas como agentes antidiabéticos. Estos compuestos son activadores del PPAR γ en el tejido adiposo, conduciendo a un incremento en la diferenciación de los adipocitos así como a una redistribución de los lípidos desde el músculo y el hígado al tejido adiposo, mejorando la sensibilidad a la insulina.

Por lo tanto parece clara la implicación de los lípidos intramiocelulares (aquellos que se acumulan dentro del músculo) en la resistencia a la insulina. Esta implicación se ve aún más apoyada por el hecho de que esta asociación entre lípidos intramiocelulares y la resistencia a la insulina se dan incluso en ausencia de concentraciones elevadas de ácidos grasos en plasma.

1.4.4. Resistencia a la insulina y obesidad

Otros mecanismos involucrados en la resistencia a la insulina son aquellos que la relacionan con la obesidad. Los individuos obesos presentan un tejido adiposo aumentado, y esto produce una desregulación importante.

El tejido adiposo actúa como un órgano endocrino, secretando un gran número de proteínas y péptidos involucrados en la homeostasis de la energía y la regulación de funciones neuroendocrinas e inmunológicas (63). Estos factores, que actúan de forma autócrina, parácrina o endocrina para controlar varias funciones metabólicas, se llaman adipoquinas, y varias de ellas se han visto involucradas en la patogénesis de la resistencia a la insulina (64).

Una de ellas es el TNF- α y la leptina. La leptina se produce exclusivamente en el tejido adiposo, ejerce su función central en el hipotálamo y es importante para la correcta regulación del apetito. Sus niveles en sangre se correlacionan con el porcentaje de grasa corporal, de modo que a niveles altos de leptina, los niveles de grasa son bajos, y a niveles bajos de leptina los niveles de grasa son altos. Tanto la hiperleptinemia como los niveles muy bajos de leptina están relacionados con la resistencia a la insulina.

Se ha sugerido que la leptina mejora la sensibilidad a la insulina haciendo que los ácidos grasos acumulados en tejidos periféricos se redistribuyan y acumulen en el tejido adiposo (65).

Sin embargo, recientemente se ha descrito que la leptina también puede contribuir a la resistencia a la insulina, sobretudo en tejido adiposo blanco (66), a través de una inhibición de la MAPK y la glucógeno sintasa, produciendo inhibición de la fosforilación del receptor de la insulina. De acuerdo con esto, parece que la leptina empeora la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos aislados, pero la mejora in vivo (67).

La interleuquina 6 (IL-6) es una citoquina pro-inflamatoria secretada por el tejido adiposo subcutáneo. Evidencias recientes muestran que la IL-6 también juega un papel importante en la patogénesis de la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad (68). Los efectos de la IL-6 se caracterizan por una reducción de la fosforilación en las tirosinas de IRS-1, una asociación disminuida de PI3K y IRS-1 y una inhibición de la activación dependiente de insulina de Akt/PKB. Además, la IL-6 puede reducir la actividad de la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo de ratón, conllevando a una menor hidrólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, contribuyendo así a la resistencia a la insulina (69).

Otra adipoquina importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina es la resistina. Su administración inhibe la acción de la insulina en ratones normales (70),

y en ratones alimentados con dieta grasa, los niveles de resistina aumentan y con ello el desarrollo de la resistencia a la insulina (71). Los efectos nocivos de la resistina en la sensibilidad a la insulina cursan a través de la activación de la glucosa 6-fosfatasa, que provoca una disminución de la síntesis de glucógeno y un incremento de la producción de glucosa. Colectivamente, estos datos sugieren que esta proteína puede estar involucrada en la iniciación de la resistencia a la insulina.

En resumen, los cambios metabólicos que alteran la expresión de ciertas proteínas con función endocrina, provocan que ciertas proteínas ejerzan acciones perjudiciales en los tejidos periféricos sensibles a la insulina, induciendo o contribuyendo al desarrollo de la resistencia a la insulina y posteriormente a la diabetes.

1.4.5. Resistencia a la insulina e inflamación

La obesidad es una causa muy común de resistencia a la insulina. Es un mecanismo potencial para la acumulación ectópica de lípidos. Sin embargo, la obesidad también está asociada con una respuesta inflamatoria sistémica crónica caracterizada por una producción alterada de citoquinas y una activación de vías de señalización proinflamatorias (72).

Trabajos recientes han relacionado esta respuesta inflamatoria con el desarrollo de la resistencia a la insulina a través de dos posibles mecanismos. En primer lugar, la activación de los intermediarios que actúan como señal proinflamatoria que pueden estar directamente involucradas en la fosforilación de las serinas del IRS-1 en hígado y músculo, induciendo resistencia a la insulina.

En segundo lugar, la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo altera el metabolismo lipídico del adipocito, o altera la producción de citoquinas por parte del tejido adiposo, que a su vez puede tener consecuencias trascendentales en otros tejidos metabólicamente importantes (73). Otras citoquinas inflamatorias como el TNF- α y la interleuquina 6 (IL-6) han sido relacionadas con la resistencia a la insulina desde hace tiempo. Por ejemplo, en la obesidad los niveles de TNF- α se encuentran aumentados.

Por último, está bajo discusión si la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo, que se ve aumentada en la obesidad, está involucrada en este proceso de resistencia a la insulina ligada a la inflamación. Xu y cols (74) sugieren que el incremento en la expresión de genes proinflamatorios en el tejido adiposo precede al incremento en los niveles plasmáticos de insulina en ratones alimentados con dieta grasa.

Además estos ratones muestran también una disminución de la expresión de genes derivados de macrófagos en respuesta al tratamiento con un agente sensibilizador a la insulina (rosiglitazona).

1.4.6. Desregulación del metabolismo

Tal y como se ha descrito anteriormente, la acumulación de lípidos dentro de la célula muscular está directamente correlacionada con la resistencia a la insulina. Sin embargo, el mecanismo por el cual esto sucede no es del todo conocido. Un punto clave es elucidar si la acumulación de lípidos en el músculo de individuos resistentes a la insulina es consecuencia de un defecto primario en la oxidación de ácidos grasos o de un flujo aumentado de ácidos grasos al músculo, o si es debida a una desregulación del balance entre la captación, esterificación y oxidación de los ácidos grasos. En conjunto, las características del músculo como la capacidad de transporte de ácidos grasos, el potencial para la β -oxidación, la capacidad oxidativa, el grado de capilarización y el flujo sanguíneo hacia el músculo pueden estar dirigidas hacia una acumulación de lípidos en lugar de una oxidación en individuos con resistencia a la insulina o DM2.

Las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos juegan un papel importante en la captación de éstos por el músculo esquelético. Sin embargo, la disponibilidad de ácidos grasos en plasma no es el único factor determinante en su captación, también lo es el aumento en el transporte de ácidos grasos, donde se ha observado una menor oxidación de éstos en pacientes diabéticos y obesos (75).

Otro aspecto importante relacionado con la acumulación de lípidos en el músculo es el concepto de inflexibilidad metabólica del músculo, descrito por Kelley y cols (76). En condiciones normales el músculo utiliza ácidos grasos como sustrato energético. En condiciones de ayuno, acompañado por un incremento en su captación y tras una estimulación por insulina cambia rápidamente a utilizar glucosa aumentando su transporte, oxidación y almacenamiento, con una inhibición de la oxidación de lípidos. Es decir, el músculo presenta una flexibilidad metabólica que le permite cambiar de un metabolismo de lípidos a uno de carbohidratos de forma rápida.

En un estado de resistencia a la insulina, esta flexibilidad metabólica se pierde, y el músculo presenta una elevada oxidación de lípidos tras la estimulación por insulina, y una oxidación disminuida en condiciones de ayuno. Esta oxidación de la glucosa disminuida en situaciones de ayuno es probablemente un mecanismo clave en la acumulación de lípidos en el músculo.

Por último, otro posible factor determinante de la acumulación de lípidos en el músculo y la pérdida de su capacidad oxidativa, es el contenido y la función

mitocondrial. Tanto el tamaño como la actividad de la cadena de transporte electrónica de las mitocondrias intermiofibrilares (77) y subsarcolemas (78) se encuentran disminuidas en individuos diabéticos. Dada la importancia de las mitocondrias subsarcolemas (localizadas próximas a la membrana plasmática) en la transducción de señal, la oxidación de ácidos grasos y el transporte de sustratos, una reducción de su función puede tener una relevancia vital en la patogénesis de la resistencia a la insulina.

Estudios recientes realizados mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear en humanos, sugieren que defectos más sutiles en la función mitocondrial están involucrados en este proceso. Así, Petersen y cols (79) demostraron que en individuos ancianos sanos había una severa resistencia a la insulina acompañada por una disminución en la actividad oxidativa y la síntesis de ATP mitocondrial. Además, en personas resistentes a la insulina descendientes de individuos diabéticos, la resistencia a la insulina se asoció con una desregulación del metabolismo de los ácidos grasos intramiocelulares debido también a una disfunción mitocondrial (80).

En conclusión, los mecanismos que conllevarían a una acumulación de lípidos en músculo podrían incluir:

- 1) Un fallo primario en la oxidación de los ácidos grasos, ya sea debido a un defecto en alguna de las enzimas involucradas en la oxidación como la CPT I, o debido a una disminución del número o capacidad oxidativa de las mitocondrias
- 2) Una desregulación de la captación de lípidos en el músculo, conlleva a su acumulación dentro de la célula, o
- 3) Ambos.

1.5. Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más comunes en todo el mundo, y continúa aumentando cada año en número de pacientes afectados y en importancia médica debido a sus complicaciones. Muchos factores producen la aparición de la diabetes mellitus tipo 2, pero uno de los más importantes son el cambio del estilo de vida que tiende a la vida sedentaria, lo que produce reducción de la actividad física, y por consiguiente un incremento de peso. En la diabetes tipo 1, existen otros factores como los genéticos o medio ambientales.

Tener estimaciones de la propagación de la diabetes mellitus en la actualidad, nos puede dar una gran cantidad de información acerca de las necesidades en el futuro para la asignación de recursos de salud, para tomar control y mejorar las formas terapéuticas para combatir y reducir la prevalencia que se está incrementando cada día.

1.5.1. Epidemiología de la Diabetes Mellitus

La DM se puede considerar como uno de los principales problemas de salud mundial, entre otras razones por su elevada prevalencia, su elevado coste económico y el número de muertes prematuras que provoca.

La prevalencia mundial de la diabetes entre los adultos (de 20 a 79 años) es del 6,4%, ha afectado a 285 millones de adultos hasta el año 2010, y aumentará hasta el 7,7% para el año 2030, y 439 millones de adultos serán diabéticos. Entre 2010 y 2030, habrá un aumento del 69% en el número de adultos con diabetes en los países en desarrollo y un aumento del 20% en los países desarrollados (81).

El último informe de la International Diabetes Federation (IDF) revela que actualmente 366 millones de personas tienen DM y causa 4,6 millones de muertes, además de que se gastan miles de millones de euros para tratar la diabetes (82).

Desde el punto de vista clínico, la DM es un grupo heterogéneo de procesos cuya característica común es la hiperglucemia, como resultado de defectos en la secreción de la insulina, destrucción de las células beta-pancreáticas de origen auto inmunitario en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), o una progresiva resistencia a la acción periférica de la insulina con o sin déficit asociado en su secreción, presente en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En ambos casos, el desarrollo de la enfermedad se atribuye a una combinación de factores genéticos predisponentes y una serie de factores ambientales que actuarían como desencadenantes (83).

En la DM1, la susceptibilidad genética se ha asociado a varios genes del sistema antígeno leucocitario humano. La concordancia entre gemelos idénticos es cercana al 50%, y la probabilidad de desarrollar la DM1 en hijos de padres con DM1 es entre 15 y 30 veces mayor que en la población general sin diabetes. En el desarrollo de la DM2, los factores genéticos son aún más importantes que en la DM1; la concordancia en gemelos idénticos es del 80 al 100%. En la mayoría de los casos de DM2 la herencia es poligénica y en presencia de otros factores como la obesidad, determinarán el desarrollo posterior de la enfermedad (83).

El incremento en la prevalencia de la DM se atribuye al crecimiento y envejecimiento de la población, la mayor frecuencia de obesidad, el sedentarismo y la urbanización. Cuantificar la prevalencia y el número de personas afectadas por la diabetes es, por lo tanto, clave para la planificación y la distribución de recursos financieros (84).

Se han descrito enormes diferencias en la prevalencia de la DM2. Las poblaciones que han cambiado su modo de vida tradicional por estilos de vida modernos, tienen las tasas más elevadas. La DM2 es la punta del iceberg de un conjunto de factores de riesgo cardiovasculares descritos como el «síndrome del nuevo mundo» o síndrome metabólico. Altas prevalencias de obesidad, diabetes e hipertensión, junto al tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol y la alta ingesta de calorías, son una clara consecuencia del proceso de modernización o «coca-colonización» (85). Uno de estos estudios predice un cambio de tendencia en la esperanza de vida a lo largo del siglo XXI debido a la importancia que están tomando estos problemas de salud (86).

La diabetes, junto con sus devastadoras complicaciones macro- y micro-vasculares, está suponiendo un alto coste socio-económico y una carga para los niveles secundarios y terciarios de los servicios públicos de salud en los países pobres, y en los países ricos afecta sobre todo a los sectores más desfavorecidos (87). Para controlar las dimensiones que está tomando el problema de la DM2, se requieren cambios en la estructura de los servicios de salud: disponer de recursos suficientes, coordinación efectiva de todos los niveles de la administración sanitaria, equipos interdisciplinarios de salud, contar con profesionales y sociedades de autoayuda de diabéticos (88).

La declaración de Sant Vincent señaló la necesidad urgente de actualizar los conocimientos epidemiológicos sobre la diabetes en cada uno de los países europeos para establecer estrategias de prevención y tratamiento de sus complicaciones (89). A pesar de ello, en España existen pocos estudios sobre estos aspectos.

La prevalencia de la DM en España se ha obtenido en los últimos años en base a estudios de base poblacional, utilizando encuestas y determinaciones analíticas de la glucemia en ayunas o la prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG) (90-99).

Esta metodología permite determinar la prevalencia de la DM no diagnosticada además de la ya conocida por medio de SOG, la tolerancia alterada a la glucosa (TAG) y la glucemia basal alterada. Las prevalencias de DM observadas en los estudios nacionales son muy variables, oscilando entre el 4,8 y el 18,7%. La mayor parte de esta variabilidad puede atribuirse a las características de las poblaciones analizadas, sobre todo la edad, y a los distintos criterios diagnósticos y metodología utilizados.

Los estudios nacionales se han realizado sobre población predominantemente adulta, por lo que en la práctica se refieren a la prevalencia de DM2. Estos datos son concordantes con los de la Encuesta Nacional de Salud del año 2003 (100), en la que se auto-declaraban diagnosticados de DM por su médico el 5% de los encuestados de todas las edades, y siguiendo tratamiento para la diabetes en las 2 semanas previas, el 8,4%.

Existe menos información sobre la prevalencia de DM1. Las estimaciones de la OMS en el año 2000, para la población menor de 20 años, suponen una prevalencia del 0,03% en todo el mundo, y del 0,1% en los países desarrollados. En España disponemos sólo de estudios locales, en los que se encuentran prevalencias entre el 0,08 y el 0,225% (101). En cuanto a DM en el embarazo, en España se han descrito prevalencias del 4,5 al 16,1% (102).

Al contrario de lo que ocurre con los datos sobre prevalencia, se dispone de mucha más información sobre la incidencia de la DM1 que sobre la DM2, debido a las propias características de la DM. Por estos motivos a finales de los años ochenta se desarrollaron varios registros de personas con DM1 que, utilizando una metodología estandarizada, han permitido disponer de resultados comparables a nivel internacional (103). Así, se aprecia con ciertas excepciones, un claro gradiente norte-sur en la incidencia de DM1, con tasas altas en los países del norte-noroeste y bajas en los de la Europa central, sur y este. Aunque los datos relativos a España proceden del registro de Cataluña y otros estudios en varias regiones de España (104-112), se describen tasas de incidencia anual entre 10 y 17 nuevos casos por 100,000 habitantes, para el grupo de edad inferior a 15 años.

Los estudios realizados para estimar la incidencia de DM2 son menos numerosos y además, no siguen una metodología estandarizada, con lo que es más complicado establecer comparaciones entre ellos. Los datos de incidencia de DM2 en España son escasos y poco concordantes: 146 casos por 100,000 habitantes/año en la Comunidad de Madrid en un estudio (113) y 820 en otro (114). En este último se confirma el hecho conocido de que tanto la edad como la hiperglucemia y la TAG previas son los principales factores predictores de la progresión a la DM2, mientras que el papel del índice de masa corporal y los antecedentes familiares de DM no parece tan claro.

1.5.2. Impacto socio-sanitario y económico de la Diabetes Mellitus

Se calcula que la población con diabetes puede consumir entre un 4 y un 14% del gasto sanitario global en los países occidentales. Un paciente con diabetes consume entre 2 y 6 veces más recursos directos que los individuos de similares edades y sexo con otras enfermedades crónicas (115). A pesar de la importancia socio-sanitaria de esta enfermedad, en España en el momento actual existen escasas investigaciones publicadas acerca del coste económico asociado a la diabetes (116-118). Además, la mayoría de estos trabajos analiza aspectos más o menos parciales, tales como el coste de la medicación, del material de autoanálisis, de la hospitalización o los costes directos ocasionados por la diabetes (117) o sus complicaciones (119), pero no se abordan los costes indirectos como los días de baja perdidos o las incapacidades permanentes.

Los pacientes con DM1 tras su comienzo, pasan por una etapa inicial que dura varios años en la que los recursos se consumen básicamente en atención extra-hospitalaria, fármacos y autoanálisis. Las complicaciones son principalmente agudas, poco importantes, aunque costosas si requieren ingresos hospitalarios. A partir de ahí, parece que los costes se duplican a expensas del tratamiento intrahospitalario de las complicaciones. Hart y cols (120) estimaron que el coste medio por paciente con DM1 durante el primer año del diagnóstico ascendía a 2,936 €, mientras que los restantes años de seguimiento, siempre que el paciente no desarrollase una complicación crónica, suponían un coste de 1,365 €. Los autores de este trabajo calcularon que de media, los pacientes con DM1 ocasionan un coste de 1,262 €/persona/año. Ballesta y cols (121) estimaron posteriormente, para una muestra de pacientes con DM1 del área Cádiz-San Fernando, un coste medio de 3,311 €/paciente/año. Los autores encontraron una relación estadísticamente significativa con las variables de número de ingresos hospitalarios relacionados con la diabetes, situación laboral de pensionista y la presencia de complicaciones micro- y macro-vasculares.

En la DM2, los costes económicos se comportan de forma distinta, ya que muchos de ellos presentan complicaciones crónicas al diagnóstico de la enfermedad, pasando rápidamente a ser consumidores de recursos para el tratamiento de las mismas, sobre todo en las complicaciones de tipo vascular.

En la tabla 3 se exponen los resultados de los principales estudios nacionales publicados respecto de los costes directos, indirectos o totales asociados a la DM2. Como se puede observar, existen notables discrepancias en los resultados obtenidos en los diferentes trabajos, fundamentalmente por diferencias metodológicas, poblacionales y temporales.

Tabla 3. Principales estudios nacionales de costes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (expresado en € por paciente y año).

	Hart y cols (117)	López Bastida y cols (118)	Mata y cols (116)	Ballesta y cols (122)
Medicación hipoglucemiante	50,3	181,5	121,9	168
Medicación para complicaciones	4,2	No disponible	424,4	478
Pruebas complementarias	38,1	6,88	49,27	81
Material de autoanálisis	17,9	en medicación	7,9	204
Tratamiento de las complicaciones	35,8	No disponible	No disponible	267
Consultas médicas	53,7	105, 6	172	239
Consultas de enfermería	No disponible	No disponible	78,61	300
Urgencias	No disponible	No disponible	33,21	402
Hospitalizaciones	181	177,9	417,28	419
Costes directos	381	470	305,2	560
Bajas laborales	No disponible	163,4	No disponible	96
Horas laborales perdidas	No disponible	No disponible	No disponible	156
Jubilaciones prematuras	No disponible	No disponible	No disponible	1691
Mortalidad precoz	No disponible	124,6	No disponible	0
Costes directos	No disponible	288	No disponible	1844
Costes totales	No disponible	758	No disponible	4348

Los datos presentados muestran la cantidad de € gastados al año según el tratamiento o tipo de pérdidas directas.

El estudio de Hart y cols (117), publicado en 1997, se considera uno de los pioneros en el campo de la investigación de la economía en diabetes, y es el primero que realizó una estimación del coste de esta enfermedad en nuestro país (sólo coste directo). El estudio de López y cols (118) estimó los costes socio-económicos de la diabetes en la Comunidad Autónoma de Canarias durante el año 1998. En este trabajo los autores calcularon, por persona con diabetes y año, un coste total de 758,28 €/paciente/año, con una distribución del 62% para los costes directos y el 38% para costes indirectos. Esta cantidad supone el 2,13% del presupuesto dedicado a sanidad por el Gobierno Canario.

No obstante, los autores no consideran el coste de la medicación o los procedimientos para el tratamiento de las complicaciones asociadas a la diabetes, y no tienen en cuenta las consultas de enfermería, consultas a especialidades médicas y quirúrgicas por causa de la diabetes, asistencia en urgencias ni hospitalizaciones por complicaciones de la misma.

En el estudio multicéntrico europeo CODE-2 (Cost of type 2 diabetes in Europe) (116), participaron 1,008 pacientes españoles cuyos datos se recogieron mediante una historia clínica y una entrevista personal. La edad media de los pacientes estudiados fue de 67 años (56% mujeres y 44% varones); la media de evolución de la enfermedad fue de 10 años. El coste medio del paciente con DM2 fue de

1,305.7 €/paciente/año, de lo cual se infiere que para una población nacional conocida de 1,5 millones de enfermos con DM2, el coste anual global ascendería a 2,000 millones de € (4,4% del gasto sanitario total español). En este trabajo, el 42% del coste correspondió a gastos de farmacia (554,28 €), el 32% a hospitalizaciones (417,28 €) y el 26% a gastos de atención ambulatoria (333,58 €).

Los pacientes sin complicaciones presentaban un coste medio de 883 € por paciente y año, muy inferior al coste ocasionado por aquellos pacientes con complicaciones micro-vasculares (1,403 € por paciente y año), macro-vasculares (2,021 € por paciente y año) o ambos tipos de complicaciones (2,132 € por paciente y año). No obstante, en el estudio CODE- 2 no se considera el coste de los procedimientos terapéuticos para el tratamiento de las complicaciones, estancias en los servicios de urgencias hospitalarios o costes indirectos. Además, se seleccionó a los pacientes españoles participantes en el estudio que pertenecían exclusivamente a la atención primaria de salud, por lo que en esta población puede existir una menor incidencia de complicaciones y demanda de servicios sanitarios que los pacientes seguidos por la atención especializada.

Finalmente, Ballesta y cols (122) evaluaron una muestra de 517 pacientes con DM2 con una edad media de $63,4 \pm 12$ años y $9,7 \pm 8$ años de evolución media de la enfermedad. Los autores estimaron un coste anual asociado a la diabetes de 4,278 €/paciente/año (intervalo de confianza [IC] del 95%, 3,569-4,877 €/paciente/año); la partida de costes directos fue superior (2,504 €/paciente/año; IC del 95%, 2,170-2,838 €/paciente/año) que de costes indirectos (1,774 €/paciente/año; IC del 95%, 1,304-2,244 €/paciente/año).

En el análisis univariante se observó que los costes totales fueron significativamente superiores en los pacientes varones ($6,812 \pm 11,588$ €/paciente/año frente a $2,674 \pm 4,683$ €/paciente/año; $p < 0,001$), obesos (índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$) ($5,394 \pm 10,320$ €/paciente/año frente a $3,792 \pm 6,712$ €/paciente/año; $p < 0,001$), pacientes en tratamiento con insulina ($8,508 \pm 11,948$ €/paciente/año frente a $2,142 \pm 4,440$ €/paciente/año; $p < 0,001$) y pacientes que requirieron hospitalización ($10,245 \pm 13,915$ €/paciente/año frente a $3,139 \pm 6,167$ €/paciente/año; $p < 0,001$).

Los autores encontraron además una asociación significativa entre los costes totales asociados a la DM2 y las variables tiempo de evolución de la diabetes, valor promedio de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y presencia de complicaciones. En este sentido, los pacientes con niveles promedio de HbA1c superiores a 7,5% (grupo de riesgo micro-vascular) presentaban unos costes directos, indirectos y totales más de 3 veces superior a los pacientes con niveles promedio de HbA1c $< 6,5\%$ (grupo de riesgo bajo). La presencia de complicaciones también incrementó notablemente los costes asociados a la diabetes, observándose un aumento de éstos en 3, 5 y 10

veces en función de que el paciente presentase complicaciones micro-vasculares, macro-vasculares o ambas, con respecto a los pacientes sin complicaciones.

El importante crecimiento en la última década en la prevalencia de esta enfermedad en todo el mundo ha estimulado el estudio de la posible existencia de desigualdades de tipo social, de sexo y/o de atención sanitaria a pacientes con DM2. La búsqueda de gradientes sociales se ha realizado desde distintas perspectivas, en la población general o en grupos específicos de población (minorías étnicas), en los factores de riesgo de esta enfermedad, en el acceso y la calidad de la atención sanitaria a los enfermos y en la morbilidad asociada a esta enfermedad.

Algunos estudios han demostrado la relación entre el nivel socioeconómico (NSE) y la frecuencia de enfermedades crónicas como la DM2, en el sentido de que los más desfavorecidos social y materialmente presentan una prevalencia mayor de la enfermedad (123), sin encontrar por otro lado, asociación entre la prevalencia de DM1 y el NSE.

Tanto en la cohorte del estudio de Whitehall, como en la del estudio multinacional patrocinado por la OMS sobre enfermedad vascular en diabetes, se ha comprobado la existencia de un gradiente socioeconómico inverso en la mortalidad en personas con DM2, y es el doble de alta en los diabéticos pertenecientes al nivel social más bajo respecto de los del nivel social más elevado (124).

Las diferencias étnicas y raciales en la prevalencia de la DM2 se han constatado en varios estudios. En Europa, EE.UU. y Canadá, los grupos pertenecientes a minorías étnicas o raciales, negros, hispanos e indios nativos, fundamentalmente presentan mayores prevalencias de DM2 que las personas de raza blanca (125). En algunos estudios las diferencias continúan siendo significativas debido al NSE y otros factores de riesgo.

Robbins y cols (126) concluyeron que especialmente entre las mujeres, las desventajas económicas, y no las susceptibilidades genéticas ligadas a la raza, eran las más probables causas de esta desigualdad.

La provisión y la calidad de los servicios de atención primaria a los pacientes con DM puede ser importante para reducir el impacto de las desigualdades. En este ámbito se ha podido constatar que personas pobres, mujeres y minorías étnicas reciben una atención de peor calidad (127).

Recientemente Brown y cols (128) han revisado de forma exhaustiva la salud de las personas con diabetes y su relación con el NSE. Estos autores han observado que aunque existen tratamientos efectivos para prevenir, controlar o tratar sus complicaciones, éstos son infrautilizados o no los usan, especialmente entre los pacientes de bajo NSE. Pertenecer al NSE influye no sólo en el acceso a los recursos,

sino además en la calidad de los cuidados, el apoyo social y en los recursos comunitarios de los que se puede disponer. Igualmente, determina el conocimiento sobre la enfermedad y su manejo, la adhesión al tratamiento, la práctica de medidas preventivas como la realización de ejercicio físico, el seguimiento de una dieta adecuada o el acceso a alimentos saludables.

Respecto a la incidencia de la DM2, el estudio Whitehall- II ha mostrado que la DM es hasta 2,93 veces superior en varones y 1,72 veces en mujeres entre los funcionarios de más baja categoría en referencia a los de categoría más alta (129).

Aunque existen en la literatura médica española estudios sobre la relación entre diversos factores de riesgo para la DM2, sobre todo obesidad y algunos indicadores de NSE, no se han identificado estudios específicos sobre desigualdades en salud referidos a esta enfermedad (130).

Recientemente se han presentado resultados preliminares de un estudio sobre desigualdades socioeconómicas en pacientes con DM2 en la Comunidad Autónoma del País Vasco (131).

Las conclusiones del estudio establecen que cuanto menor es el NSE mayor es la prevalencia de DM2, más frecuentes son los factores de riesgo de DM2, las complicaciones crónicas y peor es el control de la enfermedad, a pesar de una mayor frecuencia de las consultas de atención primaria.

1.5.3. Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes

Los criterios actuales para el diagnóstico de la diabetes (Tabla 4) fueron adoptados por un comité de expertos de la American Diabetes Association (ADA) (132) y aprobados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (133,134).

Recientemente se ha incorporado a estos criterios la recomendación efectuada por el grupo internacional de expertos, integrado por representantes de la ADA, la IDF y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), para la inclusión de la determinación de la hemoglobina glicosilada HbA1c como prueba diagnóstica de la diabetes (133).

Estos criterios tienen como objetivo la detección precoz de la enfermedad, así como la de aquellos casos que presentan un mayor riesgo de desarrollar complicaciones crónicas específicas. En la tabla 4 podemos observar los criterios diagnósticos de la diabetes (135).

Tabla 4. Criterios diagnósticos de la Diabetes Mellitus

I.	HbA1c \geq 6,5%. La prueba debe realizarse en un laboratorio usando un método certificado por el NGSP ¹ y estandarizado por un ensayo del DCCT ² *
II.	Glicemia basal en plasma venoso \geq 126mg/dL (7 mmol/l)
III.	Síntomas clásicos de diabetes y glicemia al azar en plasma venoso \geq 200mg/dl (11.1 mmol/l)*
IV.	Glicemia en plasma \geq 200mg/dl (11.1 mmol/l) a las 2 horas de una sobrecarga oral con 75 g de glucosa*
*Un valor alterado debe ser confirmado en un día distinto excepto en presencia de síntomas evidentes y glicemia \geq 200 mg/dl	

¹National Glycohemoglobin Standardization Program

²Diabetes Control and Complication Trial

Fuente: Adaptados de la American Diabetes Association (Diabetes care, 2013).

La actual clasificación de la diabetes (ADA, 2013) está basada fundamentalmente en criterios etiológicos. La clasificación previa agrupaba bajo el término diabetes, alteraciones que difieren marcadamente de su patogénesis, evolución natural, respuesta terapéutica y prevención. A esto se agregan distintos factores genéticos y del medio ambiente que conducen a formas de diabetes que parecen fenotípicamente similares pero que pueden tener etiologías distintas, por lo que decidió eliminar las denominaciones diabetes mellitus insulino dependiente y no insulino dependiente y por lo tanto sus siglas (DMID y DMNID) teniendo en cuenta la diversidad de respuesta a la terapéutica.

Además, se mantienen las denominaciones diabetes Tipo 1 para la forma resultante de la destrucción de las células beta del páncreas (autoinmune o de causa desconocida, etc.) con tendencia a la cetosis y Tipo 2 empleando números arábigos en lugar de números romanos. Excluye del tipo 1 a la destrucción de las células secretoras de insulina de causa específica (por ejemplo, por fibrosis quística).

Se eliminó de la clasificación a la diabetes relacionada con la malnutrición ya que, si bien ésta puede influir en la expresión de otros tipos de diabetes, no existen evidencias suficientes que la deficiencia proteica pueda ser la causa. La pancreatopatía fibrocalculosa (anteriormente un subtipo de la diabetes relacionada con la malnutrición) ha sido reclasificada como una enfermedad del páncreas exócrino.

Como puede apreciarse en la tabla 5, se establecen cuatro categorías: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, otros tipos específicos de diabetes y diabetes gestacional. La mayor proporción de casos de diabetes corresponden a los tipos 1 y 2 (135).

Tabla 5. Clasificación etiológica de la Diabetes Mellitus

I. Diabetes tipo 1 (destrucción de las células β, que habitualmente provoca déficit absoluto de insulina)	
A. Mediada por mecanismos autoinmunes	
B. Mecanismo desconocido	
II. Diabetes tipo 2 (varía entre una resistencia a la insulina predominantemente con déficit relativo de insulina y un defecto de secreción de insulina)	
III. Otros tipos específicos de diabetes	
A. Defectos genéticos de la función de las células β del páncreas Cromosoma 12, NFH-1 α (MODY 3) Cromosoma 7, Glucocinasa (MODY 2) Cromosoma 20, HNF 4 α (MODY 1) Cromosoma 13, factor 1 promotor insulina (IPF1 MODY 4) Cromosoma 17, HNF-1 β (MODY 5) Cromosoma 2, Neutro D1 (MODY 6) DNA mitocondrial Otros	E. Inducida por fármacos o productos químicos Vacor Pentamidina Ácido nicotínico Glucocorticoides Hormona tiroidea Diazóxido Agonistas β adrenérgicos Tiacidas Dilantin Γ -Interferón Otras
B. Defectos genéticos de la acción de la insulina Resistencia de la insulina tipo A Leprecaunismo Síndrome de Rabson-Mendenhall Diabetes Lipoatrófica y Otros	F. Infecciones Rubeola congénita Citomegalovirus Otras
C. Enfermedades del páncreas exócrino Pancreatitis Traumatismo/pancreatectomía Neoplasias Fibrosis quística Hemocromatosis Pancreatitis fibrocalculosa Otras	G. Formas infrecuentes de diabetes mediada por mecanismos autoinmunes Síndrome del hombre rígido Anticuerpos contra el receptor de la insulina Otras
D. Endocrinopatías Acromegalia Síndrome de Cushing Glucagonoma Feocromocinoma Hipertiroidismo Somatostatina Aldosteronoma Otros	H. Otros síndromes genéticos que en ocasiones se asocian a diabetes Síndrome de Down Síndrome de Klinefelter Síndrome de Turner Síndrome de Wolfram Ataxia de Friederich Corea de Huntington Síndrome de Lawrence-Moon Biedl Distrofia miotónica Porfiria Síndrome de Prader-Willi Otros
IV. Diabetes gestacional	

Adaptado de la American Diabetes Association (Diabetes care, 2013).

La diabetes tipo 1 incluye aquellos individuos que presentan un proceso de destrucción de las células β del páncreas, y representa solo el 5-10% de casos de diabetes. En la mayor parte de casos los mecanismos implicados son de tipo autoinmune, detectándose la presencia de autoanticuerpos para GDA (ácido

glutamil descarboxilasa), tirosina fosfatasas IA-2 y IA2 β , células de los islotes del páncreas o contra la insulina. También se ha observado una estrecha relación con el antígeno HLA y una vinculación con los genes DQA, DQB y DRB. En algunos enfermos con esta forma clínica, particularmente africanos y asiáticos, no se evidenció una alteración de tipo autoinmune demostrable, siendo atribuida a causas de tipo idiopáticas.

La diabetes tipo 2 es la forma más prevalente de diabetes y representa el 90-95% de casos. Este grupo comprende individuos que presentan una resistencia a la insulina o un déficit en la secreción de la misma, estando implicados en muchas ocasiones ambos mecanismos. Si bien las causas específicas se desconocen, parecen estar relacionadas un gran número de ellas en esta forma de diabetes, excepto la destrucción de células β del páncreas por mecanismos de tipo autoinmune. El riesgo de desarrollar esta forma de diabetes aumenta con la edad, la obesidad y el sedentarismo. A menudo se asocia también con una fuerte predisposición genética.

El tercer grupo de la clasificación corresponde a un conjunto de causas específicas de diabetes y en él se incluyen defectos genéticos de la función de las células β o de la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exócrino, endocrinopatías, diabetes inducida por fármacos o drogas, infecciones, formas infrecuentes de diabetes mediada por mecanismos inmunes, y síndromes genéticos que en ocasiones se asocian a diabetes como el síndrome de Down, Klinefelter o Turner.

El último grupo corresponde a la diabetes gestacional y engloba a todos aquellos procesos de intolerancia a la glucosa que presentan las embarazadas que previamente no han sido diagnosticadas de diabetes, después de realizar un test de tolerancia oral con 75 gramos de glucosa (TTOG) (glucosa en ayunas ≥ 92 mg/dL; glucosa 1h después ≥ 180 mg/dL; glucosa 2h después ≥ 153 mg/dL) (135).

Establecer el tipo de diabetes de un paciente puede ser complejo ya que en muchas ocasiones dependerá de las circunstancias personales presentes en el momento del diagnóstico (gestación, tratamientos farmacológicos, etc.), y en algunos casos, incluso, puede ser difícil asignarla a un solo grupo. Por lo tanto, desde el punto de vista clínico, es más importante entender la patogénesis de la hiperglucemia para tratarla eficazmente, que etiquetar el tipo particular de la diabetes que presenta.

El nivel de hiperglicemia puede variar a lo largo del tiempo dependiendo del alcance de la enfermedad subyacente que la ocasiona. En algunas ocasiones el mecanismo de la enfermedad puede estar ya presente pero no haber progresado suficiente como para causar hiperglicemia. Una misma enfermedad, dependiendo de su estadio clínico, puede cursar con normoglicemia, una glicemia basal alterada o una intolerancia a la glucosa, o con unos niveles de hiperglicemia que requieren la

administración de insulina para la supervivencia. En la figura 3 podemos observar los diferentes estadios clínicos para cada uno de los cuatro grupos etiológicos de la diabetes (135).

Estadios Tipo	Normoglicemia	Hiperglicemia		
	Tolerancia a la glucosa normal	Glicemia basal alterada o Alteración de la tolerancia a la glucosa (Prediabetes)	Diabetes Mellitus	
			No requiere insulina	Requiere insulina para su control
				Requiere insulina para sobrevivir
Tipo 1	←————→	————→	————→	————→
Tipo 2	←————→	————→	————→	————→
Otros tipos específicos	←————→	————→	————→	————→
Diabetes gestacional	←————→	————→	————→	————→

Figura 3. Alteraciones de la Glicemia: Tipos Etiológicos y Estadios.
Fuente: Adaptado de la American Diabetes Association. Diagnosis and Clasification of Diabetes, (Diabetes Care, 2013).

1.5.4. Etiopatogenia

La DM2 es el resultado de la resistencia crónica a la insulina y la pérdida de la masa de células β-pancreáticas y su función (136). La obesidad es el factor patogénico principal para el desarrollo de resistencia a la insulina, que siempre está asociado con un deterioro en el metabolismo de la energía, causando un aumento en el contenido de grasa intracelular en el músculo esquelético, hígado, tejido adiposo, así como en islotes pancreáticos.

La resistencia crónica a la insulina progresará a la DM2 cuando las células β sean incapaces de secretar cantidades adecuadas de insulina para compensar la disminución de sensibilidad a la insulina, que es en gran parte debido a la disfunción secretora de insulina y la pérdida significativa de células β funcionales (136-139). De hecho, las personas con DM2 siempre manifiestan una mayor apoptosis y reducción de la masa de células β (138, 140).

La resistencia a la insulina se observa en una variedad de condiciones del paciente incluyendo la diabetes gestacional, obesidad, intolerancia a la glucosa y el síndrome de ovario poliquístico (141). Aunque la obesidad se asocia con la DM2, la mayoría de las personas obesas no desarrollan la enfermedad pero incrementan la secreción

de insulina debido a la mejora de la función de las células β pre-existentes, o la expansión de la masa de células β compensatoria, restaurando los niveles de glucosa en sangre (142). La mejora de la funcionalidad, implica incrementar las señales estimulantes de los nutrientes que estimulan el aumento de señalización del factor de crecimiento en las células β (143). En particular, el aumento de la carga de nutrientes en el intestino bajo ciertas condiciones (tras bypass gástrico por ejemplo) puede mejorar la producción del GLP-1 y GIP que promueven la proliferación β celular con efectos anti-apoptóticos y promotores del crecimiento celular β (144).

En las personas susceptibles, la compensación es insuficiente y la disfunción celular se produce. En general, el diagnóstico de diabetes tipo 2 se asocia con una reducción aproximada del 50% de la función de los islotes, y esto se cree que inicia al menos 10-12 años antes del diagnóstico, condición exacerbada por la elevación de la glucosa en sangre en ayunas (145).

Los seres humanos no diabéticos obesos muestran un aumento relativo en el volumen de las células β en los islotes, mientras que los pacientes obesos y no obesos con glucosa alterada en ayunas y diabetes tipo 2 muestran al menos una reducción del 40% en el volumen de las células β , en comparación con los respectivos pacientes no diabéticos (140).

La apoptosis de las células β está sustancialmente aumentada en todos los pacientes diabéticos y está implicada como el principal mecanismo subyacente a la disminución de la masa de células β en individuos con DM2, aunque la masa de células β está controlado por varios factores, incluyendo el tamaño celular, la tasa de renovación celular desde la proliferación de las células pre-existentes o neogénesis (diferenciación de otras células precursoras) y la tasa de apoptosis. Cuando el número celular β de los islotes desciende en pacientes con DM2, el espacio de los islotes se torna dominada por depósitos de placas amiloides, aunque el papel de los depósitos de amiloide en la disfunción de las células β de los islotes no está claro (146). Los factores que conducen a un cambio en la función de las células β (disminución de la expresión y secreción de la insulina) y la masa, son fundamentales en la fisiopatología de la diabetes tipo 2.

Las teorías predominantes para causas de la insuficiencia de las células β durante la progresión a la DM2 implican la exposición crónica de la célula β a la glucosa y los ácidos grasos, también conocidos como *glucotoxicidad* y *lipotoxicidad*, respectivamente (147). Se sabe que la exposición transitoria de los islotes a los ácidos grasos libres (por ejemplo por horas) incrementa la liberación de insulina, mientras que la exposición a largo plazo (por ejemplo por días) disminuye su secreción. En general, se acepta que la hiperglucemia precede condiciones para lipotoxicidad mientras que la glucotoxicidad puede ocurrir independientemente de

la lipotoxicidad (148). La combinación de estos factores es conocido como *glucolipotoxicidad*, lo que se define como la exposición crónica de los islotes a concentraciones de glucosa y ácidos grasos por encima de lo fisiológico lo que lleva a daño celular β .

1.5.4.1. Papel de las incretinas

Las dos principales hormonas intestinales que han sido identificadas como incretinas son el Péptido Inhibidor Gástrico (GIP), y el Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1).

El GIP es secretado desde las células K localizadas principalmente en el duodeno. Mientras que el GLP-1 es secretado desde las células L, localizadas el íleo (149). Las incretinas son secretados rápidamente durante una comida, circulan en sangre, y tienen una vida media relativamente corta (3-7 min), ya que se inactivan rápidamente por la enzima dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV) (150). Las incretinas aumentan la secreción de insulina en respuesta a glucosa (151).

El efecto incretina en la secreción de insulina fue descrito originalmente por Creuzfeldt y Ebert (152) quienes describen que hay una mayor respuesta de insulina a partir de una carga de glucosa oral en comparación a una carga de glucosa intravenosa.

La función principal de las incretinas es estimular la secreción de insulina dependiendo de la glucosa. Tanto en estudios in vivo y en in vitro, mostraron que el GLP-1 en células β pancreáticas estimula la biosíntesis de la insulina. Además de tener efectos insulínótropicos, el GLP-1 ejerce sus efectos reductores de la glucosa a través de la inhibición del vaciado gástrico, restaura la sensibilidad a la insulina, e inhibe la secreción de glucagón, lo que puede resultar en la disminución de la producción de glucosa hepática. Los agonistas de GLP-1 también han demostrado que aumentan la masa y tamaño de células β de los islotes del páncreas. Los receptores de GLP-1 se han identificado en las células β de ratas y seres humanos. Los estudios han demostrado que la interrupción de los receptores del GLP-1 resulta en el aumento de la apoptosis de las células β (153).

En pacientes con DM2, los efectos de las incretinas se ven disminuidas (154). La administración exógena de GIP no aumenta la secreción de insulina, lo que sugiere resistencia al GIP en DM2, aunque se restaura la respuesta al GIP si la glucemia está normalizada. Los niveles de GLP-1 son en general, pero no siempre bajos en la DM2. En contraste con la administración de GIP, los pacientes con DM2 responden a GLP-1 exógeno (153).

1.5.4.2. Glucotoxicidad

La glucotoxicidad es una correlación entre los niveles de glucosa y secreción de insulina. Se ha observado que en ratones sometidos a perfusión continua de glucosa durante varios días, muestran defectos en la secreción de insulina al igual que los islotes en cultivos expuestos a altas concentraciones de glucosa (155,156). Los efectos de esta hiperglucemia crónica, probablemente contribuyan al ineludible fallecimiento de las células β pancreáticas junto con la lipotoxicidad.

1.5.4.3. Lipotoxicidad

La lipototoxicidad da lugar a resistencia insulínica en el músculo e hígado porque los ácidos grasos interfieren con la señal de la insulina, con los transportadores de glucosa y con la captación de la misma, obstruyendo el metabolismo de la glucosa y produciendo intolerancia a la misma con hiperglucemia (157). El páncreas segrega entonces más insulina y se establece una situación de hiperglucemia que no consigue normalizar los niveles de glucemia. Con el paso de los años, la hiperactividad de las células β del páncreas para intentar mantener los niveles de glucosa dentro de los parámetros normales, puede dar lugar a una disfunción de las mismas, que junto con el efecto lipotóxico de los ácidos grasos libres y la consiguiente muerte de las células β terminará en diabetes (158,159).

Por lo tanto, el efecto de los ácidos grasos sobre la apoptosis de las células β es complejo y es debido a una multitud de factores, como la formación de ceramidas, estrés oxidativo, respuesta de la proteína desplegada, y la respuesta inflamatoria (147).

1.5.4.4. Susceptibilidad genética

Estudios previos sugieren que los niveles de glucosa en ayunas son heredables. Desde 2006, un total de 16 loci genéticos se han identificado y asociado con los niveles de glucosa en ayunas en adultos sanos. Estudios de cohortes longitudinales con múltiples mediciones repetidas de glucosa en ayunas, han demostrado que los niveles de la glucosa en ayunas solo presentaron modestos incrementos en el tiempo en personas no diabéticas, lo que sugiere que la variación en los niveles de glucosa en ayunas no se ve afectada por los cambios relacionados con la edad en poblaciones sanas, y que los factores genéticos son determinantes clave de las

diferencias interindividuales a largo plazo de los niveles de glucosa en ayunas. Esto plantea la cuestión de la contribución genética de la población hacia la enfermedad, desde que los niveles de glucosa en ayunas se establecen temprano en la vida y que se desarrollan de acuerdo a los diversos factores de riesgo asociados (160-163).

Ahora se sabe que los efectos de las variantes genéticas contribuyen a las diferencias en la glucemia en ayunas y la función de las células β . Aunque la fuerza de cada asociación individual parece ser de importancia clínica limitada, efectos aditivos conjuntos son sustanciales, lo que origina una diferencia en el incremento en la glucosa en ayunas en niños sanos. La identificación de los genes de glucosa en ayunas, ayuda a desarrollar puntuaciones de riesgo genéticos que pueden identificar una mayor proporción de niños con niveles elevados de glucosa en ayunas y su disminución funcional de las células β para poder desarrollar la prevención específica de la diabetes y evitar así las consecuencias a largo plazo de las elevaciones crónicas de la glucosa en ayunas (164).

La circulación de los niveles de glucosa es regulada en un rango homeostático estricto. La función de las células β pancreáticas alteradas y la resistencia a la insulina, son determinantes clave en el desarrollo de la DM2. La hiperglucemia en ayunas es uno de los criterios que definen la enfermedad, y sus niveles pueden predecir los puntos finales clínicos en individuos no diabéticos y, una vez estabilizados, puede ayudar a prevenir las complicaciones micro- y macro-vasculares a largo plazo en pacientes con diabetes tipo 2.

Hasta el 2010, fueron encontrados cerca de 20 loci asociados con la DM2. La mayoría de ellos asociados a la disminución de la secreción de insulina debido a la función defectuosa de las células β , loci que influyen en los niveles de glucosa en ayunas en los no diabéticos cuyos efectos parecen estar mediados por el deterioro de la maquinaria sensible a la glucosa en las células β (165).

El meta-análisis de Scott y cols (166) realizado en 2012, involucra el trabajo de varios centros de investigación de varios países. Estudiaron 133,010 individuos de ascendencia europea sin diabetes, identificando nuevos loci presentes en el genoma que tienen asociaciones significativas con los niveles de glucemia en ayunas, y están relacionados con la regulación de la glucosa y la insulina. Esto demuestra que existen loci en los individuos no diabéticos que tienen riesgo de desarrollar DM2. Encontraron también 41 nuevos genotipos asociados a los rasgos glicémicos no descritos antes en los 66,000 seguimientos de meta-análisis previos: 20 para glucemia en ayunas, 17 para insulina en ayunas y 4 para la glucemia postprandial a las 2 horas. Elevándose así a 36 los loci asociados a la glucemia en ayunas, 19 para la insulina en ayunas y 9 para la glucemia a las 2 horas. Esto significa el aumento de la presencia de nuevos loci en la etiología de la DM2.

Los loci más importantes asociados a la glucemia en ayunas encontrados en toda la población estudiada son el IKBKAP (inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in β -cells, kinase complex-associated protein), WARS (tryptophanyl-tRNA synthetase), KL (klotho), TOP1 (topoisomerase I), P2RX2 (purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel, 2), FBRSL1 (fibrosin-like 1), LOC728489 (locus for inflammatory bowel disease), AMT (mitochondrial aminomethyltransferase), GLS2 (liver-expressed glutaminase 2), y el RREB1 (ras responsive element binding protein 1).

Se identificaron 17 loci asociados a la insulina en ayunas en 108,557 individuos, que están directamente relacionados con el incremento con el IMC y con las rutas metabólicas alteradas de los lípidos (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia), de los cuales los más importantes son el TET2 (the tet oncogene family member 2), HIP1 (the huntingtin interacting protein 1), FAM13A (family with sequence similarity 13, member A), PEPD (peptidase D), y el YSK4 (Sps1/Ste20-related kinase homolog). Estos genes, afectan el metabolismo a través de la regulación de la señalización de la insulina en relación a la resistencia a la insulina y la diabetes, resultante del alto consumo de grasas.

Y finalmente los loci asociados a la glucemia a las 2 horas que fueron detectados en 42,854 individuos. El más importante es el ERAP2 (endoplasmic reticulum aminopeptidase 2) que produce un aumento generalizado del punto de ajuste de la glucosa, en consonancia con la inactivación de mutaciones del gen GCK que causan la diabetes en el paciente joven.

Estos loci están asociados con alto riesgo de padecer diabetes, sobre todo si hay relación directa con el incremento del IMC, presencia de dislipidemia y obesidad abdominal (166).

1.5.5. Mecanismos de lesión de los tejidos en el diabético

1.5.5.1. Glicación avanzada y productos finales

Los efectos adversos de los niveles persistentemente elevados de la glucosa en plasma en las diferentes partes del cuerpo varían según los tipos de células. Las células que expresan altos niveles del transportador de glucosa 1 (GLUT 1) tales como las células endoteliales vasculares, son incapaces de regular las concentraciones intracelulares de glucosa y son más susceptibles al daño inducido por la hiperglucemia. Las células mesangiales renales que sobreexpresan al GLUT

1, también adquieren características del fenotipo diabético, incluyendo activación de la vía poliol y aumento de la síntesis de la matriz extracelular (167).

La compleja cascada de eventos que conducen a un mal funcionamiento celular en respuesta a los altos niveles de glucosa no se comprenden aun completamente. Uno de estos eventos es la formación de productos finales de glicación avanzada.

Los niveles elevados de glucosa empiezan a formar enlaces covalentes con las proteínas del plasma a través de un proceso no enzimático conocido como Glicación (168).

Aunque los mecanismos exactos de la glicación son discutibles, el consenso general es que los niveles elevados de glucosa a largo plazo tienen consecuencias perjudiciales para las células β , que dependen de las señales del estado de energía para controlar el metabolismo (169).

La glicación de las proteínas interfiere con sus funciones normales mediante la interrupción de conformación molecular, la alteración de la actividad enzimática, e interfiere con el funcionamiento del receptor.

Las reacciones de glicación de las proteínas que conducen a la formación de los productos finales, son las principales causas de las diferentes complicaciones diabéticas como la retinopatía, nefropatía, neuropatía, cardiomiopatía, junto con algunas otras enfermedades tales como la artritis reumatoide, la osteoporosis y el envejecimiento.

Los niveles altos de glucosa pueden inducir la glicación de varias proteínas estructurales y funcionales, incluyendo las proteínas plasmáticas y el colágeno. La modificación no enzimática de las proteínas del plasma tales como la albúmina, el fibrinógeno y las globulinas pueden producir diversos efectos deletéreos que incluyen la alteración en la unión de fármacos en el plasma, la activación de las plaquetas, la generación de radicales libres de oxígeno, la alteración de la fibrinólisis y el deterioro en la regulación del sistema inmune (Fig. 4).

Por otro lado, el deterioro estructural del colágeno altera la diferenciación de los osteoblastos que conducen a la remodelación ósea y la fragilidad del esqueleto (170).

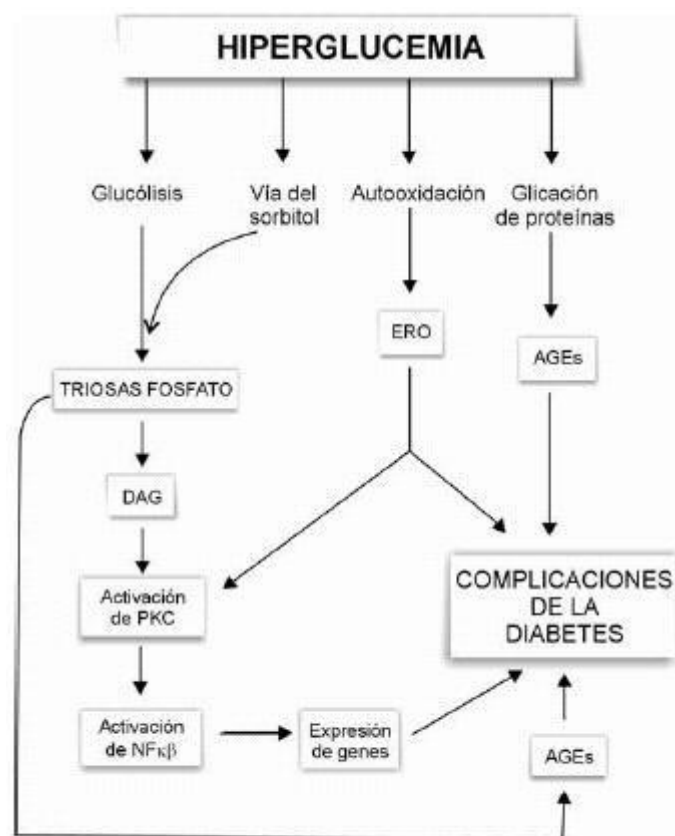


Figura 4. Los niveles de glucosa persistentemente elevados durante largo tiempo inducen cambios funcionales y estructurales en diferentes proteínas del cuerpo como la albúmina, las globulinas, el fibrinógeno y el colágeno, determinantes en la aparición de complicaciones de DM.

La glicación de las proteínas interfiere también con las funciones normales mediante la interrupción de conformación molecular, la alteración de la actividad enzimática, reducción de la capacidad de degradación, e interfieren con el reconocimiento del receptor (171). El mecanismo por el cual la glicación altera las funciones celulares incluye la desnaturalización y el deterioro funcional de la proteína diana y de los lípidos debido a la acumulación de los productos finales de la glicación avanzada en el tejido, la activación de la señal de vía mediada por el receptor en las células, la generación de estrés oxidativo y el estrés carbonilo (172). La reticulación intermolecular del colágeno reduce la elasticidad arterial y del miocardio, incrementa la rigidez vascular, aumenta de la disfunción diastólica y la hipertensión sistólica (173). El organismo también reacciona con la presencia de autoanticuerpos contra los productos finales de la glicación avanzada en suero, capaces de formar complejos inmunes en pacientes diabéticos y pueden desempeñar papel importante en la aterogénesis (174).

Los radicales libres derivados de la glicosilación pueden causar la fragmentación de proteínas y la oxidación de los ácidos nucleicos y lípidos. Los grupos amino de la adenina y la guanina en el ADN también son susceptibles a la glicación y la formación de los productos finales de la glicación avanzada. Estos productos parecen aumentar en la diabetes como resultado de la hiperglucemia. El aumento de la glicación y la acumulación de proteínas plasmáticas glicosiladas tienen un papel importante en la patogénesis de diversas enfermedades. Un grupo de compuestos químicos que se generan parece activar las vías de señalización intracelular y la generación de citocinas proinflamatorias y proescleróticas que además conducen al desarrollo y la progresión de las complicaciones diabéticas.

Hay un importante papel del receptor de los productos finales de glicación avanzada en la patogénesis de las complicaciones diabéticas y los mecanismos moleculares de su activación. La posibilidad de reducir glicación de los tejidos mediante el bloqueo de sus receptores, permitiría retrasar o prevenir la aparición de complicaciones diabéticas (170).

1.5.6. Complicaciones de la Diabetes Mellitus

Complicaciones agudas

Son situaciones, reversibles y remediabiles generalmente, que pueden presentarse en cualquier momento de la evolución de la diabetes, incluso desde su comienzo.

Las más importantes son la hipoglucemia, hiperglucemia, cetoacidosis y coma hiperosmolar. Interfieren de forma transitoria en la correcta compensación metabólica del diabético y es necesario tratarlas a tiempo de forma adecuada para evitar riesgos mayores (134,135).

- **Hipoglucemia:** Es la complicación más frecuente de la diabetes mellitus en personas tratadas con hipoglucemiantes orales, y sobre todo, con insulina. En general se acepta que ocurre con niveles inferiores de 50 mg/dL de glucosa. Factores como la edad, sexo, ayuno previo, nivel previo de glucemia o complicaciones como la neuropatía, pueden matizar la sintomatología.
- **Hiperglucemia:** Es la elevación de la glucemia por encima de los niveles normales pre- y post-prandiales. Se puede presentar por:

1. Error en el tratamiento (hipoglucemiantes orales o insulina mal prescritos, mal estado de la insulina, mala técnica de inyección, no rotación de la zona de aplicación, no esperar el tiempo suficiente antes de la ingesta).
 2. Transgresiones o errores dietéticos (exceso de hidratos de carbono).
 3. Ejercicio físico habitual no realizado.
 4. Estrés físico (cirugía, infecciones, etc.) o psíquico (tensión emocional).
 5. Ingesta o administración de medicamentos hiperglucemiantes (corticoides, anticonceptivos orales, etc.)
 6. Fenómeno de Somogy o de rebote: (hiperglucemia, más frecuentemente matutina, pero puede ser a cualquier hora, causada por una hipoglucemia previa).
- Cetoacidosis: es una situación cada vez menos frecuente que se da en la diabetes 1, con hiperglucemia moderada o alta, y es el debut de la enfermedad con más frecuencia. Para que se presente, es necesaria la combinación de un déficit de insulina con aumento del glucagón sostenido durante días sin control. Consiste en hiperglucemia, hipercetonemia, acidosis metabólica y deshidratación.
 - Coma hiperosmolar: generalmente aparece en mayores de 50 años en pacientes con diabetes tipo 2. Es la complicación menos frecuente, pero la más grave, pues tiene una alta mortalidad. Presenta deshidratación intensa, hiperglucemia extrema, hiperosmolaridad (alta concentración de solutos en la sangre) y ausencia de cetoacidosis.

Complicaciones crónicas

Las complicaciones crónicas son consecuencia de la hiperglucemia sostenida de forma crónica. Lo más importante y con mayor beneficio es controlar la glucemia y la tensión arterial si está presente.

Se manejan varias teorías como etiología: hiperglucemia, glicosilación proteica, la vía de los polioles, teoría genética, hormonal, hemodinámica, hematológica, lipídica, etc. (134,135,175).

Se pueden resumir en las siguientes complicaciones:

A. Micro-vasculares:

1. Oculares: La patología ocular se presenta en el 100% de los pacientes con DM1, y el 60% con DM2. Y se presentan de la siguiente forma:
 - Retinopatía diabética
 - Catarata
 - Glaucoma
2. Renales: La incidencia de enfermedad renal terminal es del 40%, estimándose que el 10% de los pacientes con DM2, desarrollan nefropatía diabética.
 - Insuficiencia renal progresiva
3. Sistema nervioso: Con el desarrollo de neuropatías.
 - Central
 - Periférico
 - Polineuropatía
 - Mononeuropatía
 - Autónomo

B. Macro-vasculares: Principales causas de morbilidad y mortalidad entre los pacientes por

- Cardiopatía diabética
- Enfermedad isquémica
- Arteriosclerosis generalizada
- Enfermedades cerebro-vasculares
- Pie diabético
- Piel del diabético

Uno de los mayores problemas de la enfermedad, es que en el momento del diagnóstico los pacientes tienen ya alguna disfunción (20-30% retinopatía diabética, 10-20% microalbuminuria, 30-40% hipertensión arterial, algún tipo de dislipemia, y 80-100% disfunción endotelial) relacionada con las complicaciones antes mencionadas (176).

La magnitud de estas complicaciones se incrementa con la edad y con el tiempo de evolución de la diabetes. Se ha estimado que después de 10 años de evolución, más del 20% de los diabéticos habrán tenido un evento cardiovascular, un 5% desarrollarán ceguera, mientras que alrededor del 2% sufrirán insuficiencia renal o amputaciones (177-181).

Los resultados del estudio europeo EURODIAB (Proyecto Comunitario de Epidemiología y Prevención de la Diabetes) mostraron que el 46,2% de la población diabética presentaba retinopatía en diversos grados (181). En España Goday y cols (90) han estimado que entre el 15-50% de diabéticos tipo 2 la presentaban al momento del estudio.

La afectación renal se presenta entre el 20 y el 40% de las personas con diabetes. La nefropatía diabética se considera como una de las causas más importantes de insuficiencia renal crónica (182) siendo uno de los principales motivos de inclusión en programas de tratamiento sustitutivo renal en España (183).

La polineuropatía diabética es la complicación crónica más frecuente de la diabetes y se ha estimado que afecta al 50% de los diabéticos tipo 2, siendo la principal

responsable del riesgo de amputación de extremidades (184). En España la prevalencia estimada es del 22% incrementándose con la edad (180,185).

Respecto al riesgo vascular, la enfermedad coronaria, la patología vascular cerebral, o la enfermedad vascular periférica, son entre dos y cuatro veces más frecuentes en los pacientes diabéticos. También se ha observado que presentan el doble de riesgo de muerte por causas cardiovasculares que la población no diabética, o que el 50% de los diabéticos fallecen por patología cardiovascular (184,186-189).

Añadimos a su riesgo el que alrededor del 80% de los diabéticos tienen sobrepeso u obesidad, ambas condiciones empeoran la resistencia a la insulina y aumentan su riesgo cardiovascular y la carga patológica. Por estas razones, la identificación precoz y el tratamiento de los pacientes con prediabetes y la mejora del control glucémico en pacientes con diabetes clínica es crítico. El tratamiento precoz puede retrasar la progresión o reducir las complicaciones macro- y micro-vasculares de manera sustancial (190).

En el año 2003 se produjeron unas 390,000 altas por DM en los hospitales del Sistema Nacional de Salud español, que suponen entre 7 y 12 altas por cada 1,000 habitantes y corresponden aproximadamente el 10% de los ingresos hospitalarios por todos los motivos. Los diagnósticos principales al ingreso fueron la diabetes gestacional y las complicaciones cardiovasculares.

Las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla presentaron más del 50% de los ingresos hospitalarios por infarto agudo de miocardio que la media española, seguida de la región de Murcia. El País Vasco fue la Comunidad Autónoma con menos ingresos por esta causa. Extremadura y La Rioja fueron los que más ingresos hospitalarios tuvieron debido a ictus, y la Comunidad de Madrid la que menos tuvo.

Otras complicaciones importantes por DM es la retinopatía diabética que supone la segunda causa de ceguera en España, y la insuficiencia renal con un riesgo relativo 25 veces superior en los diabéticos que en los no diabéticos. Sin embargo, sobre estos problemas no existen estudios relevantes en el ámbito español (85).

1.5.7. Morbimortalidad de la Diabetes

Los pacientes con DM tienen un riesgo aumentado para múltiples y complejas complicaciones relacionadas con la enfermedad macro-vascular (enfermedad coronaria, ictus y enfermedad vascular periférica) y micro-vascular (nefropatía retinopatía o neuropatía) (83,191).

Las complicaciones de la DM empiezan de forma precoz en el proceso patológico, antes del diagnóstico clínico. Los pacientes que al final desarrollan diabetes clínica tienen un alto riesgo de enfermedad cardiovascular asociada con retinopatía, hipertensión arterial, dislipemia y muerte de entre 4-6% por año más que los que no desarrollan diabetes (192). Además, la mortalidad global de los diabéticos es de 2 a 4 veces más alta que los no diabéticos (191).

La DM se sitúa entre la cuarta y octava causa de defunción en los países desarrollados. En España, ocupa el tercer lugar en mujeres y la séptima en los varones (190). Es una de las pocas causas que provoca mayor mortalidad en las mujeres que en los varones. Existen variaciones importantes entre los países de nuestro entorno. En Europa, las tasas oscilan entre 7,9 defunciones por 100,000 personas/año en Grecia, y 32,2 en Italia. En cuanto a la tendencia, se observa un aumento desde los años sesenta en los países europeos. Sin embargo, en España la tendencia es descendente, aunque en números absolutos las defunciones han aumentado, debido sobre todo al envejecimiento de la población (85).

De todas maneras, una de las limitaciones que tienen los estudios de mortalidad es la subestimación del problema. La mortalidad en los diabéticos ocurre principalmente por causas distintas de la propia diabetes y, con frecuencia por sus complicaciones (193). Sobre todo porque existen diferencias en la certificación y clasificación de la diabetes como causa de defunción cuando se asocia a afecciones tan frecuentes como las enfermedades cardíacas, la insuficiencia renal, etc., que hay que conocer para realizar con todas las garantías las comparaciones entre países (194).

El estudio de la mortalidad por DM en España por Comunidad Autónoma (195) en 3 períodos, ordenando las tasas ajustadas por edad de mayor a menor mortalidad respecto del último período (1997-1999), se observa que, tanto para varones como para mujeres, Canarias, Ceuta y Melilla, y Andalucía presentaron la mayor mortalidad, si bien la evolución de la mortalidad fue descendente destacando el descenso en el período 1985-1988.

La mortalidad en los adultos con diabetes es más alta que en los no diabéticos, tanto en estudios de seguimiento como en transversales (196). Aunque no todos los estudios identifican los mismos factores de riesgo para la mortalidad, éstos incluyen la edad al comienzo de la diabetes, el sexo, la duración de la diabetes y los factores de riesgo cardiovascular como tabaquismo hipertensión, hiperlipemia y sedentarismo. Entre los factores de riesgo para la mortalidad pueden también incluirse la obesidad, el uso (o mal uso) de la insulina y la falta de control de la glucemia.

En las personas con diabetes no insulino-dependientes, que presentan marcadores de riesgo y complicaciones como micro-albuminuria o retinopatía tienen un riesgo más alto de mortalidad. Las causas de mortalidad más frecuentes son las enfermedades cardíacas con 70%, los cánceres y la neumonía (197).

1.5.8. Comorbilidades

1.5.8.1. Síndrome Metabólico

Las primeras referencias relacionadas al síndrome metabólico se deben a Camus en 1966 (198). En 1988, Raven y cols (199) introducen el concepto que el llamo "el Síndrome X", donde mencionan un factor de riesgo de enfermedad cardíaca coronaria en el síndrome de resistencia a la insulina, al que llamó como incapacidad de la insulina para estimular de manera óptima el transporte de glucosa al interior de las células ocasionando hiperinsulinemia.

Los componentes del síndrome X original fueron:

- Resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina.
- Intolerancia a la glucosa.
- Hiperinsulinemia.
- Aumento de triglicéridos y de las VLDL.
- Disminución del colesterol HDL.
- Hipertensión arterial.

Por lo tanto, el síndrome metabólico actual es un conjunto de anormalidades caracterizadas por obesidad visceral y resistencia a la insulina, que son factores contribuyentes para el desarrollo de diabetes mellitus. Estos factores incluyen glucemia sérica elevada, tensión arterial alta, niveles elevados de triglicéridos, niveles bajos de colesterol HDL y obesidad visceral (200).

Otros autores lo definen como la asociación de factores de riesgo vascular y alteraciones metabólicas que aumentan el riesgo individual de enfermedad vascular a través del desarrollo de arteriosclerosis y DM2 (201,202).

La resistencia a la insulina se encuentra significativamente ligada a los componentes del síndrome metabólico. La obesidad y los desórdenes del tejido adiposo, cambios en el estilo de vida (inactividad física, dieta rica en calorías) y las anomalías en la recepción y señalización de la insulina son también factores de riesgo.

La leptina, adiponectina, resistina y la proteína de unión de los ácidos grasos de los adipocitos (A-FABP) parecen tener un rol en la presencia de la diabetes y en la patofisiología del síndrome metabólico. La leptina parece tener varios efectos, pero el más sustancial es la biogénesis que incrementa la oxidación en los adipocitos. La adiponectina es una adipocina anti-inflamatoria producida por los adipocitos, está disminuida en la obesidad e incrementada en las personas delgadas, donde tiene un efecto anti-aterogénico directo.

La resistina es producida por los adipocitos, pero su significancia en humanos no es bien conocida. Sus elevados niveles sanguíneos corresponden con las características de la enfermedad. También los glucocorticoides, hormonas sexuales, y la hormona anti-aterogénica tienen también un papel en la enfermedad (203).

Criterios Internacionales para el diagnóstico del Síndrome Metabólico

Con el objetivo de introducir el SM en la práctica clínica, se han propuesto varias definiciones formales por parte de distintas organizaciones:

A. Criterios de la World Health Organization (WHO), 1999 (133). Para el diagnóstico de SM. El individuo debe tener tolerancia alterada a la glucosa, DM2 o resistencia a la insulina junto con dos de los siguientes criterios:

- Obesidad central definida como un índice cintura/cadera superior a 90 cm en hombres y superior a 85 cm en mujeres o un IMC $>30 \text{ Kg/m}^2$.
- HTA definida como presión arterial $\geq 140/90$.
- Dislipemia familiar definida como TG $\geq 150 \text{ mg/dL}$ y/o HDL-colesterol $<35 \text{ mg/dL}$ en hombres o $<39 \text{ mg/dL}$ en mujeres.
- Excreción urinaria de albúmina $>30 \text{ mg/h}$ o de creatinina a 30 mcg/min .

B. Criterios del Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR), 2002 (204). Para cumplir estos criterios se requiere presencia de

resistencia a la insulina o hiperinsulinemia en ayunas superior al percentil 75 y dos o más de las siguientes alteraciones:

- Hiperglucemia (glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dL, pero no en el rango diabético).
- HTA definida como presión arterial $\geq 140/90$ o estar recibiendo tratamiento para la hipertensión.
- Dislipemia (TGC ≥ 180 mg/dL o colesterol HDL < 40 mg/dL).
- Obesidad central (cociente cintura/cadera en varones ≥ 94 cm y en mujeres 80 cm o un IMC > 30 Kg/m²).

Estas dos primeras definiciones defienden el papel decisivo de la resistencia a la insulina como mecanismo fisiopatológico del SM y la consideran como la única alteración que puede dar lugar a la constelación de factores que lo conforman. Es por eso que algún indicador clínico de su presencia es indispensable para el diagnóstico.

C. Criterios según la **The Third Report National Cholesterol Education Program Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP-ATP III)**, 2001 (205). A diferencia de las anteriores, no contiene la presencia de resistencia a la insulina/hiperinsulinemia entre sus criterios diagnósticos. Se considera que existe SM si se cumplen tres o más de los siguientes criterios:

- Obesidad abdominal: Diámetro de la cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres.
- TGC ≥ 150 mg/dL.
- Colesterol HDL < 40 mg/dL en hombres ó < 50 mg/dL en mujeres.
- Presión arterial $\geq 130/85$.
- Glucemia basal ≥ 110 mg/dL.

Esta definición asume una posición más importante de la obesidad abdominal en el desarrollo del SM y la incluye como criterio diagnóstico de la misma jerárquicamente igual que la glucemia basal alterada.

D. Criterios según la **International Diabetes Federation (IDF)**, 2005 (206). Para el diagnóstico del SM se debe tener obesidad central (circunferencia abdominal elevada según puntos de corte adaptados a diferentes países y grupos étnicos) y además, dos de los siguientes criterios:

- Triglicéridos ≥ 150 mg/dL o en tratamiento específico.
- Colesterol HDL < 40 mg/dL en hombres ó < 50 mg/dL en mujeres o en tratamiento específico.
- Presión arterial $\geq 130/85$ o en tratamiento.
- Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl o diagnóstico previo de DM2.

E. Criterios según la **American Heart Association (AHA)**, 2005 (207). Se deben cumplir tres de los siguientes cinco criterios para el diagnóstico de SM:

- Obesidad central: Diámetro de la cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres.
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dL o en tratamiento específico.
- Colesterol HDL < 40 mg/dL en hombres ó < 50 mg/dL en mujeres o en tratamiento específico.
- Presión arterial $\geq 130/85$ o en tratamiento.
- Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dL o diagnóstico previo de DM2.

En las dos últimas definiciones se redujo el punto de corte de la glicemia basal en ayunas a 100 mg/dL según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Diabetes (208). Éste es el criterio con mayor valor predictivo positivo para detectar resistencia a la insulina.

Durante mucho tiempo se ha postulado que la resistencia a la insulina y la consecuente hiperinsulinemia compensadora constituían el nexo de unión único entre los diferentes componentes del SM, y por tanto, su relación con la enfermedad cardiovascular (209). Pero en los últimos años se ha puesto en entredicho el

concepto de SM como la asociación de signos y síntomas con una fisiopatología común y que confiere un riesgo diferente a la suma de sus partes (210).

Aunque hay publicaciones que han demostrado que el SM incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares tras ajustar por los factores de riesgo tradicionales (211), hay otras que muestran como el síndrome metabólico no predice eventos cardiovasculares o progresión de la enfermedad cardiovascular de una forma superior a la suma de los riesgos de cada uno de sus componentes (212, 213).

Esta asociación sigue estando en debate, aunque no se han descrito otros mecanismos capaces de justificar mejor ni el desarrollo de los componentes individuales del síndrome ni su asociación.

Estas diferencias y otros resultados contradictorios han creado la necesidad de establecer una única definición unificada y consensuada por los distintos grupos (International Diabetes Federation, American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society y International Association for the Study of Obesity) que fue publicada en el 2009 (213) (Tabla 6). Esta es la definición que se ha utilizado para el desarrollo del presente estudio.

Tabla 6. Componentes del Síndrome Metabólico (Circulation, 2009).

Parámetros	Punto de corte
Incremento de la circunferencia abdominal	≥102 cm en hombres ≥88 cm en mujeres (Parámetros varían en diferentes países según el grupo étnico)
Triglicéridos elevados (o en tratamiento por Hipertrigliceridemia)	≥150 mg/dL (1.7 mmol/L)
Niveles reducidos de colesterol HDL (o en tratamiento por disminución del HDL colesterol)	<40 mg/dL en hombres <50 mg/dL en mujeres
Presión arterial elevada (o en tratamiento antihipertensivo por historia de hipertensión arterial)	Sistólica ≥130 mmHg y/o Diastólica ≥85 mmHg
Glucemia basal elevada (o en tratamiento farmacológico por hiperglicemia)	≥100 mg/dL
<i>Criterios diagnósticos del Síndrome Metabólico unificados de varias organizaciones médicas mundiales. Los pacientes tienen que cumplir al menos 3 de los 5 criterios.</i>	

La prevalencia del SM actualmente es elevada, varía en función de la definición empleada y aumenta de forma progresiva con la edad.

En un estudio estadounidense que incluyó a 3,601 sujetos mayores de 20 años del ***National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (1999-2002)***, la prevalencia no ajustada del SM según los criterios NCEP-ATP III fue del 34,5% (33,7% en hombres y 35,4% en mujeres) (214).

- Entre 20 a 29 años: 14,9% en hombres y 12,1% en mujeres.
- Entre 60 a 69 años: 51,6% en hombres y 60,9% en mujeres.

En Europa se han desarrollado varios estudios que verifican un estado similar. El estudio ***DARIOS*** (análisis agrupado con datos individuales de los participantes en 11 estudios poblacionales realizados en 10 comunidades autónomas españolas) incluyó a 24,670 participantes de entre 35 a 74 años, mostró una prevalencia de SM según los criterios consensuados y publicados en el 2009, del 32% en varones y del 29% en mujeres (aproximadamente el 41,3% en individuos de 55 a 64 años) (215).

La tendencia mundial en el aumento progresivo de la obesidad no parece respetar a ninguna sociedad, y ha sido evidente en todas las regiones del mundo durante los últimos 30 años, de especial importancia en Estados Unidos (216). Éste es el motivo principal de la elevada prevalencia de SM en la población norteamericana, y de manera alarmante entre los adolescentes.

Así, la gran prevalencia actual del SM se ha convertido en una de las principales amenazas para la salud pública del siglo XXI, ya que generará un incremento en la incidencia de enfermedad cardiovascular, neurovascular y de DM2.

Hipertensión Arterial

Datos actuales sugieren que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora pueden influirse mutuamente a través de una serie compleja de mecanismos agudos y crónicos que finalmente, regulan la presión arterial. Entre ellos destaca el deterioro la función endotelial, que contribuye al desarrollo de la hipertensión arterial por desequilibrar el «tono» endotelial hacia la vasoconstricción (217).

La insulina tiene efectos presores mediante estimulación del sistema nervioso simpático. También facilita la absorción renal de sodio y promueve modificaciones del transporte iónico de la membrana celular, así como hiperplasia de las células del músculo liso de la pared vascular. La insulina produce un incremento de la sensibilidad de la presión arterial al sodio de la dieta, aumenta la respuesta a la angiotensina II y facilita la acumulación de calcio intracelular (218).

La insulina también causa vasodilatación mediante al menos en parte, la estimulación de la producción endotelial de óxido nítrico. La disminución de la sensibilidad corporal total a la insulina atenuaría o anularía esta respuesta vasodilatadora e incluso facilitaría la vasoconstricción dependiente de la endotelina (219).

Por otra parte, el ambiente lipídico con exceso de ácidos grasos libres y el estado pro-inflamatorio crónico, como ocurre en situación de resistencia insulínica, son capaces de producir disfunción endotelial en sujetos sanos, con lo que, asociado a la incapacidad de evitar su efecto nocivo con la acción de la insulina, dará lugar a la disfunción endotelial en los sujetos insulinoresistentes (220).

Existe una relación entre la resistencia a la insulina y las concentraciones plasmáticas de dimetil-arginina asimétrica, que es un inhibidor endógeno del óxido nítrico sintasa. Ambos parámetros se modifican favorablemente con la administración de un fármaco sensibilizante a la insulina. La dimetil-arginina asimétrica puede contribuir a la disfunción endotelial presente en la insulinoresistencia (221).

Algunas de las adipocitoquinas secretadas en exceso por el tejido adiposo alterado por la obesidad contribuyen directamente al desarrollo de hipertensión arterial en el síndrome metabólico, como son el angiotensinógeno y leptina, (202) y otras, a través del desarrollo de un estado pro-inflamatorio crónico (TNF- α e IL-6) (217).

1.6. Tratamiento Médico de la Diabetes Mellitus

A pesar de los esfuerzos para controlar la enfermedad, complicaciones tales como retinopatía, nefropatía, neuropatía y la enfermedad cardiovascular se mantienen como las principales causas de muerte en la DM.

En consecuencia, el tratamiento de los factores de riesgo como obesidad, hipertensión, e hiperlipidemia toman una importancia central y deben coordinarse con el control de la glucemia para reducir la mortalidad.

Al contrario de lo que pasa con el tratamiento de la DM1 basado en una combinación de insulina, dieta y ejercicio, el tratamiento de la DM2 es muy variable dependiendo de las características del paciente y del estadio evolutivo de la enfermedad.

El tratamiento de los pacientes con DM2 va desde no usar fármacos (sólo dieta y ejercicio) hasta utilizar diferentes fármacos orales o insulina, solos o en distintas combinaciones. Por lo que es crucial la revisión regular de la efectividad del tratamiento.

Los cambios están motivados por diferentes aspectos de la evolución de la enfermedad, como el peso (obeso o normal), el grado de resistencia a la insulina (más del 80% de los pacientes tienen resistencia a la insulina), el grado de secreción de insulina (al diagnóstico de DM2 existe ya una pérdida del 50% de la masa de células beta), grado de control metabólico (deficiencia de GLP-1 e hiperglucagonemia), valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c), prevalencia de hiperglucemia en ayunas o estadio postprandial y existencia de varias complicaciones crónicas u otros procesos concomitantes (renales, cardiacos o hepáticos) (222,223).

El tratamiento inicial consiste en dieta y ejercicio que permitan un control adecuado de la glucosa. Estas medidas son insuficientes en la mayoría de los pacientes a largo plazo, de manera que tras 3 a 6 meses sin un control metabólico adecuado, y en ausencia de criterios de tratamiento con insulina, debe establecerse un tratamiento con fármacos orales (único o combinado) y finalmente, insulina sola o en combinación con agentes orales.

Los cambios de tratamiento se deben basar en los valores de la HbA1c, y deben ser precoces para prevenir las complicaciones o prevenir su progresión si ya han aparecido (224). Incluso con tratamiento, el 60% no consiguen una HbA1c normal (aproximadamente HbA1c de 7%). La mayoría deben ser tratados con 2 o 3 fármacos y pautas de insulina cada vez más complejas (222,223).

1.6.1.1. Guías internacionales de tratamiento médico de la Diabetes Mellitus.

El objetivo de tratamiento es similar para las cuatro mayores organizaciones involucradas en el control de la DM: American Diabetes Association (ADA), American College of Endocrinology (AAACE/ACE), International Diabetes Federation (IDF) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD). Todas están de acuerdo en usar la HbA1c como indicador de reducción de riesgo. La HbA1c es probablemente el mejor parámetro del control glucémico por su buena correlación con la aparición de complicaciones micro- y macro-vasculares a largo plazo, y porque proporciona información sobre el grado de control en los 2-4 meses previos (225). En otros estudios como el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (226), y Gaede y cols (227) demostraron una relación directa entre el riesgo de desarrollar complicaciones y la hiperglucemia a través del tiempo. Cada reducción del 1% de los niveles de HbA1c se asoció con una reducción del 37% en el riesgo de complicaciones micro-vasculares y 21% en el riesgo de cualquier complicación relacionada con la DM o muerte (226). Además con niveles de HbA1c bajos disminuye el riesgo relativo de retinopatía (63%), nefropatía (54%), neuropatía (60%) y micro-albuminuria (225).

Los resultados del estudio UKPDS muestran que cuando se establece un tratamiento intensivo, se reduce la HbA1c a una media de 7% en comparación con el tratamiento convencional, que la reduce sólo a un valor medio del 7,9% con una disminución de las complicaciones micro-vasculares del 25%. No hubo una reducción significativa de las complicaciones cardiovasculares al reducir los niveles de glucosa, y una reducción del 16% (no significativa) del riesgo combinado de infarto de miocardio y muerte súbita. No hubo aumento de eventos cardiovasculares o muerte en los grupos en tratamiento con insulina y sulfonilureas aunque los dos fármacos producen mayor aumento de peso y mayores niveles plasmáticos de insulina que los grupos con tratamiento convencional. A los 10 años, la reducción del riesgo relativo en el grupo sulfonilureas-insulina fue del 9% para cualquier objetivo relacionado con la diabetes, 24% para la enfermedad cardiovascular, 17% en muerte relacionada con la diabetes, 15% infarto de miocardio y 13% en muerte relacionada con cualquier causa.

En otro estudio, entre los pacientes de un grupo que usaron metformina en comparación con el grupo de terapia convencional, se midieron reducciones de 30% muertes relacionadas con DM, 33% de infarto miocardio, y 27% en muertes por cualquier otra causa. En base a estos resultados todas las sociedades científicas usan la HbA1c para monitorizar el tratamiento anti-diabético: para ADA la HbA1c <7% (83) ha demostrado reducir las complicaciones micro-vasculares y neuropáticas (227). Para la Guía Europea HbA1c <7,5% para DM1 y DM2 (228).

Para la IDF es <6,5% (229) valor que no parece alcanzar mejores objetivos que el <7% de ADA (83), y <6,5% para ACE.

Los estudios más importantes relacionados con la DM como la Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (225) y su estudio observacional de seguimiento, Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (EDIC) (230), Multifactorial Intervention Steno-2 (231), United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (226), Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) (232), Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) (233), y Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) están de acuerdo en que un control estricto y precoz de DM puede prevenir las complicaciones micro-vasculares (234)

Estos estudios han explorado el control intensivo de la glucemia en pacientes con DM2 y se han preguntado también si otras opciones terapéuticas como reducir la tensión arterial y/o niveles de lípidos podrían actuar de forma concertada con el control glucémico para reducir la incidencia y progresión de las complicaciones vasculares, especialmente las macro-vasculares (235). Nathan y cols (236) han establecido los objetivos de control glucémico proponiéndose como estándar del tratamiento (tabla 7).

Tabla 7. Estándares del Tratamiento Médico de la Diabetes 2009 (Diabetes Care, 2009).

Objetivos de Control Glucémico (HbA1c)	
Prevención	HbA1c
Micro-vascular y neuropatía en general (1)	< 7 %
Macro-vascular en general (2)	< 7 %
Subgrupo de control estricto (3,4) Corta duración DM Baja HbA1c al comienzo No ECV	6 -6,5 %
Subgrupo de control laxo (4) Niños o edad avanzada Expectativa de vida corta Historia de hipoglucemias severas Enfermedad micro-vascular avanzada DM de larga duración Carga ateroesclerótica	> 7 %

(1) DCCT, Stockholm Diabetes Study, UKPDS, Kumamoto. (2) DCCT/EDIC, UKPDS follow-up. (3) Subgrupo de DCCT y UKPDS, ADVANCE. (4) ACCORD; ADVANCE; VADT.

El fenómeno de efectos beneficiosos progresivos en la complicaciones diabéticas tras un periodo de mejora del control glucémico seguido de un retorno al control

metabólico habitual (con frecuencia malo) ha sido descrito como representativo de "Memoria metabólica" por los investigadores de la DCCT/EDIC y como "Efecto heredado" por los investigadores de UKPDS (237).

"Memoria Metabólica" y "Efecto Heredado" son términos usados para describir el hecho de que el rápido control de los niveles de glucosa tiene una gran influencia sobre la mejoría de las complicaciones y el desarrollo de la DM. La mayoría de los pacientes con DM2 necesitan insulina para conseguir los objetivos de glucemia. El uso precoz de insulina puede ayudar a normalizar la glucosa sanguínea y la HbA1c y así mejorar el pronóstico de la enfermedad previniendo al daño vascular. Para conseguir este propósito, la ADA estableció unos valores de HbA1c (dependiendo del grupo de pacientes) en los que hay que estaría recomendado el inicio de la terapia apropiada (de acuerdo con sus recomendaciones) para prevenir un aumento del daño vascular.

1.6.1.2. Manejo terapéutico de la Diabetes Mellitus desde un enfoque fisiopatológico

El núcleo de los defectos fisiopatológicos de la DM2 está marcado por la resistencia a la insulina en el hígado y músculo esquelético, así como el fracaso de las células beta del páncreas. Además de este "triunvirato", el tejido adiposo, la célula alfa pancreática, el riñón, el cerebro y el tracto gastrointestinal juegan un papel importante en el desarrollo de la intolerancia a la glucosa y la consecuente hiperglucemia. Los componentes de este "octeto siniestro" tienen un papel independiente en la fisiopatología y desarrollo de la DM2 que representan objetivos de tratamientos actuales y emergentes. Estos tratamientos incluyen un rango de fármacos antidiabéticos que se clasifican como:

1. Secretagogos de insulina

Las **sulfonilureas** (Glibenclamida, gliclazida, glipizida, glimepirida) actúan aumentando la sensibilidad de las células beta a la glucosa cuando se unen al receptor transmembrana de sulfonilurea (SUR-1). Estos median el cierre de los canales de potasio sensibles al ATP de la membrana celular. El flujo celular de potasio se reduce y tiene lugar la despolarización de la membrana. El flujo de calcio

está mediado por la apertura de canales de Ca^{2+} voltaje dependientes que promueven la liberación de gránulos de insulina preformados que se localizan adyacentes a la membrana plasmática.

2. Sensibilizadores de insulina

- **Biguanidas** (Metformina) se considera de forma general el fármaco de elección en obesos con DM2. La metformina se puede administrar en combinación con cualquier otro tipo de fármacos anti-diabéticos o insulina. La principal acción de esta clase de fármacos se atribuye a su efecto hepático. Se aumenta la sensibilidad hepática a la insulina, reduce la gluconeogénesis así como la glucogenolisis, lo que contribuye a la reducción de los niveles de glucosa postprandiales.

En el músculo esquelético y los adipocitos inducen una regulación de los transportadores GLUT 4 y GLUT 1 sensibles a la insulina de las membranas celulares, aumentando por tanto la entrada de glucosa (238). Aumenta también el metabolismo de la glucosa en el lecho esplácnico. Otros efectos metabólicos incluyen supresión de la oxidación de los ácidos grasos así como disminución de los triglicéridos (238,239).

- **Tiazolidinedionas** (TZD) (Pioglitazona, rosiglitazona) realizan su función mediante una unión al receptor PPAR-alfa que se expresa predominantemente en adipocitos y en menor grado en el músculo e hígado. Esta unión media el enlace con el receptor retinóico X. Este heterodímero se une a un elemento de respuesta nuclear que provoca la transcripción génica. Muchos de los genes que se activan, juegan un papel central en el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono.

3. Inhibidores de la glucosidasa

- **Acarbosa.** Los inhibidores de la alfa-glucosidasa inhiben la actividad de esta enzima presente en el borde en cepillo de las vellosidades intestinales. La inhibición de la escisión de disacaridasa y oligosacaridasa conlleva una disminución de la absorción intestinal de carbohidratos. Globalmente, los inhibidores de la alfa-glucosidasa reducen las concentraciones de insulina postprandial mediante una atenuación de los niveles de glucosa postprandial.

4. Nuevas modalidades farmacológicas

- **Exedina-4 (exenatida).** El péptido sintético de 39 aminoácidos de secuencia se solapa con la del GLP-1, pero con una vida media más larga que el nativo. Esta incretina mimética mejora el control glucémico mediante estimulación glucosa-dependiente de la secreción de insulina y supresión de la secreción de glucagón postprandial. Retrasa el vaciamiento gástrico, reduce la ingesta de alimentos y facilita la pérdida de peso.

- **Liraglutida.** Tiene un 97% similitud con GLP-1 y resiste la degradación de DPP-IV mediante acilación FA y unión a albumina. Los estudios cinéticos de dosis única en pacientes con DM2 ponen de manifiesto una vida media de 10,0-3,5 h que permite una dosis única al día, mientras que el GLP-1 nativo con una vida media muy corta 1,5-0,35 min no tiene valor clínico. Mejora algunos parámetros de función de las células beta que se correlacionan con la mejora del control glucémico. El mecanismo de acción es análogo al ejercido por las incretinas endógenas y los miméticos de las incretinas.

- **Vildagliptina.** La inhibición de la dipeptidil-peptidasa IV estimula la secreción de insulina de forma glucosa dependiente lo que minimiza la hipoglucemia. Esta inhibición es dosis dependiente. Datos recientes sugieren que produce efectos restauradores sobre las células de los islotes pancreáticos, lo que sostiene la esperanza de que los inhibidores de la DPP-IV puedan retrasar o revertir la evolución del fracaso de las células beta (240,241).

- **Sitagliptina.** También inhibidor de DPP-IV se puede utilizar en DM2 en monoterapia o combinado con metformina, sulfonilureas o tiazolidinedionas en caso de fracasar en el control glucémico. Ha mostrado reducir los niveles de HbA1c en 0,6-1%.

1.6.1.3. Algoritmo de control glucémico de acuerdo a la HbA1c

El algoritmo de la AACE/ACE para el control glucémico está estructurado de acuerdo con categorías de HbA1c y sugiere un objetivo de HbA1c $\leq 6,5\%$ aunque este puede no ser apropiado para todos los pacientes (242). El algoritmo recomienda monoterapia, terapia dual o triple en base al nivel inicial de HbA1c de 6% a 7,5%, 7,6% a 9%, y $>9\%$ y se reserva el inicio del tratamiento con insulina hasta que el

tratamiento con agentes orales o inyectables haya fracasado. Recomienda insulina como primer tratamiento para pacientes sintomáticos con HbA1c >9% (236).

El tratamiento inicial en DM2 es indicar un plan de dieta y ejercicio físico que permita un control glucémico adecuado. Esta pauta demuestra ser inadecuada en la mayoría de los pacientes, por lo que tras 3-6 meses sin conseguir un control metabólico aceptable se establece un tratamiento antidiabético con un fármaco.

El efecto de los antidiabéticos orales depende del nivel de glucemia basal (243). Por tanto siempre debe considerarse la insulina cuando el paciente tiene síntomas severos de hiperglucemia, con una glucosa en ayunas superior a 300 mg/dL. Frecuentemente después de algún tiempo y una vez conseguido un control metabólico aceptable, se puede sustituir la insulina por tratamiento oral, ya que la mejora del control glucémico reduce la glucotoxicidad y mejora la sensibilidad a la insulina.

Más de un 30% de los pacientes responden mal a esta monoterapia, lo que se conoce como "fracaso primario" y está unido al principio sólo sulfonilureas, aunque se ha visto también con otros agentes orales y está relacionado con el grado de hiperglucemia (244).

Sin embargo, en la mayoría de los casos, se obtiene un control aceptable que suele durar varios años, tras lo cual hay un deterioro del control metabólico independiente del tipo de fármaco utilizado, lo que se conoce como "fracaso secundario" debido a una pérdida progresiva de la secreción de insulina que es parte de la evolución natural de la DM2 y está determinado de forma genética.

La determinación periódica de los niveles de glicemia mediante la automonitorización de la glucosa sanguínea, es decir la realización por parte del paciente de controles analíticos periódicos de la glicemia capilar, permite conocer la glicemia en diversos momentos del día, evaluar la respuesta individual al tratamiento, especialmente en aquellos tratados con insulino terapia, así como adecuar la terapia nutricional a los niveles de glicemia obtenidos.

Otra forma de valorar el grado de control metabólico es mediante la determinación periódica de la HbA1c.

Una combinación de ambos métodos es la forma habitual de evaluar el grado de control de la glicemia. En la tabla 8 podemos observar los valores de referencia recomendados por la ADA para el control glicémico en adultos (83).

Tabla 8. Recomendaciones referidas al control glicémico en adultos con diabetes

I.	Glucosa plasmática pre-prandial	70 – 130 mg/dL (5.0 – 7.2 mmol/l)
II.	Glucosa plasmática post-prandial	< 180 mg/dl (< 10.0 mmol/l)
III.	HbA1c	< 7%

Fuente: Adaptados de la American Diabetes Association (Diabetes care, 2014).

La tabla 9 muestra la correlación entre los niveles de HbA1c y los niveles medios de glucosa en plasma establecidos por la HbA1c *Derived Average Glucosa* (ADAG) (245,246).

Tabla 9. Correlación entre los niveles de HbA1c y nivel medio de glicemia

HbA1c (%)	Glicemia media	
	Mg/dl	Mmol/l
6	126	7
7	154	8,6
8	183	10,2
9	212	11,8
10	240	13,4
11	269	14,9
12	298	15,5

Adaptada de Diabetes Care 2002, 2008.

Se estima que más de un 10% de pacientes/año dejan de responder a la monoterapia (226,247-250). Además, no todos los defectos fisiopatológicos pueden corregirse o controlarse con tratamiento monoterápico (tabla 10).

Tabla 10. Efecto de las monoterapias sobre los defectos fisiopatológicos de la DM2.

Parámetro	SU	Glinidas	Met	TZD	i-DPP-IV a-GLP1
Secreción Insulina	Mejora	Mejora			Mejora
Resistencia Insulina			Peor	Peor	
Gluconeogénesis hepática			Mucho peor	Peor	Peor
Riesgo de hipoglicemia	Mucho mayor	Mayor	Menor		Menor
Riesgo Edema e ICC				Mayor	
Cambios en peso	Aumenta	Aumenta	Igual / Menos	Aumenta	Igual / menos
Efectos gastrointestinales			Aumenta		Igual / mas
Uso Insuficiencia Renal	Prohibido	Igual	Prohibido	Igual	Aumenta

SU, Sulfonilureas. Met, Metformina. TZD, Tiazolidinedionas. i-DPP-IV, Inhibidores DPP-IV. a-GLP1, Agonistas GLP-1.

La justificación de terapia combinada está basada no sólo en el fracaso de la monoterapia a largo plazo, sino en los resultados de varios estudios. Es factible utilizar el efecto sinérgico del mecanismo de acción de diferentes fármacos (224) (251). Un estudio ha demostrado que la combinación terapéutica con HGO es más efectiva que intensificar la monoterapia (252). En tratamientos combinados debemos considerar el uso de los nuevos fármacos basados en agonistas GLP-1 y DPP-IV.

Entre los defectos involucrados en la fisiopatología de la DM2 se incluyen anomalías de la secreción de GLP-1 y el péptido insulínico glucosa-dependiente (253). GLP-1 y GIP estimulan rápidamente la secreción de insulina sólo cuando los niveles de glucosa están elevados, por lo tanto la sensibilidad a la glucosa y la capacidad secretora de insulina del páncreas aumenta durante la hiperglucemia postprandial (254). Aunque el GLP-1 controla la glucosa sanguínea a través de otras acciones además de estimular la secreción de insulina glucosa dependiente inhibiendo la secreción de glucagón, la liberación de glucosa por el hígado y retrasando el vaciamiento gástrico, el GIP retrasa menos el vaciamiento gástrico y no inhibe la secreción de glucagón (255,256). El GLP-1 activa también regiones del SNC que controlan la saciedad (257). El GLP-1 y GIP han demostrado también en estudios preclínicos ejercer efectos citoprotectores y proliferativos sobre los islotes de Langerhans (255,258,259). Las incretinas ejercen su efecto directamente sobre receptores G unidos a proteína que se expresan en las células beta (259).

1.7. Cirugía bariátrica como tratamiento de la Diabetes Mellitus

1.7.1. Contexto histórico

Desde finales del siglo XIX, la cirugía ha sido el eje de la investigación de los mecanismos de la diabetes, el metabolismo de la glucosa, y la interrelación entre DM2 y la obesidad mórbida (260). La innovación de los cirujanos en laboratorios y clínicas ha permitido el desarrollo de técnicas quirúrgicas que en la actualidad son el único tratamiento efectivo a largo plazo de la obesidad mórbida (261,262), la DM2 en obesos mórbidos (263-265), y posiblemente, de la DM2 en obesos con un IMC <35.

En 1889 el cirujano lituano Oskar Minkowski y el médico Josef von Mering, extirparon quirúrgicamente el páncreas a perros sanos. Tras la operación, los perros mostraron una serie de síntomas postoperatorios que se relacionaron con el desarrollo de diabetes. Finalmente concluyeron que el páncreas era el órgano regulador de la glucosa en sangre a través de la síntesis de insulina (266). Basándose en este modelo, el cirujano norteamericano Moses Baron estudió la diabetes en un artículo publicado en 1920 sobre la relación de los islotes de Langerhans y la DM (267).

El cirujano canadiense Frederick Banting aisló insulina a partir del páncreas de perro y se la administró a perros diabéticos, consiguiendo una disminución de los niveles de glucosa en sangre. Tiempo más tarde, en 1922, el equipo de investigación de Banting inyectó una versión purificada de insulina de feto bovino a un niño moribundo de 14 años, eliminando toda señal de su enfermedad (268).

En un artículo publicado en 1955, Friedman y cols (269) pusieron de manifiesto la participación del tracto gastrointestinal en la enfermedad metabólica, tras un estudio en el que se resolvió la DM2 después de realizar gastrectomías en pacientes no obesos. Entre los años 70 y 80s los cirujanos bariátricos caracterizaron distintos mecanismos clave en la relación entre obesidad mórbida y la DM2. Bosello y cols (270) observaron que, tras un bypass yeyuno-ileal, la pérdida de peso era el factor principal responsable del descenso de la glicemia y la insulinemia. Ackerman (271), Halverson y cols (272) descubrieron que casi inmediatamente después de un procedimiento bariátrico malabsortivo, la mayoría de los pacientes diabéticos revertían a euglicémicos y eran liberados de los medicamentos que tomaban antes de la pérdida significativa de peso.

Herbst y cols (273) realizaron un seguimiento a pacientes diabéticos sometidos a procedimientos restrictivos y ninguno mejoró la diabetes, esto fue atribuido a un incremento en los receptores de insulina. Schrumpf y cols (274) corroboraron este

descubrimiento en pacientes obesos mórbidos sometidos a bypass gástrico, deduciendo que el mecanismo principal de la mejora de la tolerancia a la glucosa era el descenso de la secreción de insulina basal junto con la estimulación de la insulina hepática.

A finales de los años 70, Scopinaro y cols describieron la derivación biliopancreática (DBP) en perros (275) y humanos (276). En 1986, describiendo la evolución y los resultados de la DBP. Scopinaro y cols se dieron cuenta de que aunque el desarrollo de algunas comorbilidades de la obesidad (apnea del sueño, hipertensión arterial) estaban notablemente correlacionadas con el grado de obesidad, la incidencia de la hiperglucemia era menos evidente. También observaron que después de todas las variantes de la operación de DBP, los pacientes corrigieron la ingesta y absorción calórica que se asoció a una resolución de la hiperglucemia y la diabetes tipo 2 en un 100%, lo que facilitó el mantenimiento de la euglucemia con una dieta sin restricciones y sin medicamentos anti-diabéticos (277).

Pories y cols (278) adelantaron los primeros resultados de cirugía bariátrica en relación con DM2 en su artículo de 1987 con el bypass gástrico de Greenville, en el que postulan que el regreso postoperatorio a la euglucemia podría deberse a cambios hormonales secundarios debidos al bypass del antro y el duodeno. En el mismo año, el informe de los pacientes de Jiménez y cols (279) tras gastropilastía, estuvo entre los primeros para dilucidar otros factores distintos a la adiposidad (distribución de la grasa, carga de nutrientes, tamaño de las células grasas, ácidos grasos circulantes) que regulan el metabolismo de la insulina y la resolución de la diabetes en obesos mórbidos. Los artículos históricos de 1992 y 1995 de Pories y cols (280,281) barajaban la posibilidad de que los procedimientos bariátricos podrían ser un tratamiento primario eficaz para la diabetes tipo 2 en pacientes no obesos (con sobrepeso [IMC 25.0-29.9] o ligeramente obesos [IMC 30.0-34.9]) (260), enmarcando una oportunidad interesante para la investigación y la terapia de diabetes tipo 2.

A finales del siglo XX y principios del siglo XXI las publicaciones de cirugía bariátrica se centraron en informar de la eficacia y reducción de las comorbilidades (162,282-285), la relación riesgo-beneficio (286-289) y criterios de valoración económica (290-292) asociada a los procedimientos de pérdida de peso en pacientes de alto índice de masa corporal. Por otro lado, los hallazgos significativos con respecto a la resolución quirúrgica de la DM2 fueron numerosos. Los principales fueron que el control glucémico se restaura en la mayoría de los pacientes con obesidad mórbida en el plazo de unas semanas después de la cirugía y por lo tanto no es un efecto producido exclusivamente por la pérdida de peso (293-294) y que la restauración de los niveles normales de glucosa plasmática en ayunas, de insulina y de hemoglobina glicosilada sin el requisito de medicamentos para la diabetes, se produce en las tres categorías tradicionales de procedimientos bariátricos (295-298)

(es decir, restrictivos, malabsortivos/restrictivos y principalmente malabsortivos), pero es más pronunciada y rápida en los procedimientos de malabsorción, y sobre todo malabsortivos/restrictivos (299-304). Un meta-análisis de la literatura bariátrica mundial resumió los resultados sobre la diabetes de 3,188 pacientes en 103 grupos de tratamiento (264), consiguiendo la resolución completa de la diabetes tipo 2 (definida como la glucemia normal en ayunas y la eliminación de medicamentos para la diabetes) el 78,1% de los pacientes a los 2 años después de la cirugía bariátrica, el 95,1% después de DBP/switch duodenal (DS), el 80,3% con bypass gástrico Roux-en-Y (BGRY), el 79,7% con la gastrop lástia, y 56,7% después de banda gástrica ajustable laparoscópica (BGAL). Por último, los conceptos de restricción y malabsorción, mecanismos tradicionalmente asociados con la cirugía bariátrica y la beneficiosa respuesta de la diabetes tipo 2 en obesos mórbidos, han llevado a elucidar los mecanismos neurogénicos y hormonales que han impulsado nuestra comprensión del efecto de la cirugía sobre la diabetes (305-312).

En 1978, Buchwald y Varco (313), publicaron un libro titulado "Cirugía Metabólica" que anunciaba un nuevo campo que abarcaba, pero no se limitaba a la pérdida de peso. Pories (314), en su artículo de 2003, "Do you think we are bariatric surgeons? think again", presagió las oportunidades de este nuevo campo de investigación y se hizo eco de lo apropiado del término original, "cirugía metabólica", enmarcando los acontecimientos de los últimos 25 años. En particular, los resultados de resolución la diabetes en obesos mórbidos sugieren la viabilidad de tratar quirúrgicamente la diabetes tipo 2 en pacientes con IMC normal y han proporcionado un nuevo impulso a las investigaciones preclínicas.

Los experimentos quirúrgicos sobre la DM2 publicados entre 2004 y 2009 (y las técnicas quirúrgicas que actualmente se encuentran al inicio de su uso clínico para la reducción de diabetes tipo 2) fueron ampliaciones de los realizados por los cirujanos de mediados del siglo XX, incluyendo el procedimiento de bypass ileal, empleado originariamente para investigar los mecanismos de absorción del colesterol y su metabolismo, proporcionando una reducción terapéutica del colesterol y las enfermedades del corazón (314). La derivación biliopancreática fue concebida como un medio de inducir malabsorción selectiva con pérdida de peso (315), y la transposición ileal o interposición (II) se presentó como una estrategia para la reducción de peso a través del aumento de la liberación de glucagón intestinal (316). Estas y otras estrategias quirúrgico-metabólicas se han adaptado para su uso en animales de investigación, y de esta forma intentar dilucidar los mecanismos de la homeostasis de la glucosa y la resolución de la DM2.

Mistry y cols (317) publicó una revisión muy informativa acerca de la clasificación los modelos de roedores en función de su idoneidad para su uso en la investigación de la cirugía bariátrica contra la diabetes, citando el Kakazaki Goto (GK), Cohen (C), y Torri (T) como los modelos de roedores delgados más adecuados para el estudio

del efecto de la cirugía de diabetes tipo 2 sobre el metabolismo de la glucosa. Se destacó el valor de la rata GK en particular como modelo para estudiar la relación entre la masa de células beta y las complicaciones asociadas con la DM2. El roedor C, es útil para observar la expresión del fenotipo de diabetes tipo 2 en sujetos genéticamente predispuestos debido a factores nutricionales y ambientales. El ratón T es apropiado para el estudio de complicaciones a largo plazo de la diabetes tipo 2, aunque aún no ha sido publicado un estudio quirúrgico-metabólico usando los modelos C o T.

Ocho estudios preclínicos recientes describen investigaciones quirúrgicas específicas sobre la DM2 en roedores. Entre 2004 y 2006, Rubino y cols publicaron una serie de experimentos sobre las propiedades antidiabéticas de los procedimientos metabólicos. Rubino y Marescaux (318) desarrollaron un bypass duodeno-yeyunal, que esencialmente es un BGYR con conservación del estómago, que se emplea en ratas GK para investigar la hipótesis del intestino superior en la resolución de la diabetes. Cuando se compararon con los controles, las ratas con bypass duodeno-yeyunal alcanzaron la misma ingesta calórica y el mismo peso pero con una gran y duradera mejora en la homeostasis de la glucosa, un efecto directamente provocado por la exclusión del intestino proximal y no por la pérdida de peso. En contraste, un estudio del 2005 demostró la normalización de la hiperglucemia en ratas Zucker obesas tras un bypass duodeno-yeyunal, tanto en ratas en ayunas como en alimentadas, pero con un consumo calórico disminuido y ganancia de peso, lo que sugiere la viabilidad de la hipótesis intestinal inferior en la resolución de la diabetes (319). En 2006, Rubino y cols (320) realizaron una variante del bypass duodeno-yeyunal en ratas GK que dirigía los nutrientes desde el estómago al yeyuno proximal y a una segunda rama en el duodeno, sin efecto antidiabético. Posteriormente, las ratas sólo con la gastroyeyunostomía, sometidas a la exclusión del intestino proximal, mostraron una notablemente mejoría en su tolerancia a la glucosa, y cuando las ratas a las que se les había resuelto la diabetes se les revirtió la cirugía, la diabetes regresó, lo que sugiere que una derivación del segmento superior intestinal puede resolver la diabetes, independientemente de la ingesta de calorías o nutrientes desviados hacia el intestino distal o la pérdida de peso.

Patrity y cols (321) mostraron una mejora similar de la tolerancia a la glucosa sin alteración de la ingesta calórica o el peso en ratas GK tras interposición ileal, confirmando y ampliando estos hallazgos en un estudio de 2007 (322). Pacheco y cols (323) consiguieron una significativa mejora de la tolerancia a la glucosa en ratas GK con bypass gastroyeyunal con un descenso de los niveles de leptina y ningún cambio en los niveles de insulina y hormonas enteroinsulares. Wang y cols (324) compararon el bypass duodeno-yeyunal modificado y la interposición ileal en ratas GK con ratas control no operadas, y en ambas intervenciones se obtuvieron resultados equivalentes en cuanto al control de la glucosa y el peso. Recientemente,

Strader y cols (325), en una comparación controlada de interposición ileal en ratas Long-Evans (es decir, una imitación de ratas diabéticas) tratadas con estreptozotocina y ratas normales euglucémicas, encontró que la interposición ileal mejoró la tolerancia a la glucosa en ambos grupos, sin cambio en el peso. Los interesantes resultados preclínicos muestran un control de la glucosa con poco o ningún cambio en el peso después de la cirugía metabólica, esto sugiere la posibilidad de la resolución quirúrgica definitiva de la DM2 en los seres humanos.

1.7.2. Recomendaciones sobre las condiciones clínicas y de investigación de la Diabetes según las diversas asociaciones mundiales (DSS, IDF y ADA).

A continuación se enlistan las recomendaciones para operar a pacientes con DM.

Recomendaciones de la Surgery Summit Consensus Conference (DSS) (326):

1. En candidatos aceptables para la cirugía con un IMC >35 kg/m² cuya enfermedad no se controla de forma adecuada con el cambio en el estilo de vida y tratamiento médico, por lo que la cirugía gastrointestinal como el BGYR, banda gástrica o DBP, deben considerarse para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (A).
2. En candidatos quirúrgicos adecuados con una obesidad media o moderada (IMC 30-35 kg/m²), la cirugía también podría ser apropiada (no como primera opción) para tratar la diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada (B). El BGYR puede ser una buena opción quirúrgica para tratar la diabetes en estos pacientes (C).
3. En los primeros estudios clínicos, nuevas técnicas quirúrgicas gastrointestinales (por ejemplo, DJB, la interposición ileal, SG, y las mangas endoluminales) han mostrado resultados prometedores para el tratamiento de la DM2. En la actualidad los ensayos se deben realizar sólo en el contexto -aprobado y registrado- de la Junta de Revisión Institucional (A).

4. El establecimiento de estándares para medir los resultados clínicos y fisiológicos del tratamiento quirúrgico para la diabetes tipo 2 es de alta prioridad para obtener una mejor calidad de las pruebas médicas (A).

5. Para evaluar la utilidad de la cirugía gastrointestinal en el tratamiento de la DM2, la Dirección de Seguridad insta encarecidamente a más ensayos aleatorios controlados (A).

6. Otra prioridad importante de la investigación es identificar el uso apropiado de la cirugía gastrointestinal para el tratamiento de diabetes tipo 2 en pacientes con un IMC inferior a 35 kg/m² (A). Esto debe llevarse a cabo con ensayos clínicos controlados para evaluar la seguridad y la eficacia de la cirugía metabólica gastrointestinal (A) e identificar parámetros distintos al IMC para ayudar en la selección de pacientes adecuados (A).

7. Definir el uso óptimo de la cirugía gastrointestinal para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en pacientes con un IMC inferior a 35 kg/m² se vería enormemente facilitada por el desarrollo de una base de datos de registro estándar (A).

8. Los modelos animales también pueden ofrecer conocimientos útiles sobre la eficacia y los mecanismos de la cirugía metabólica gastrointestinal utilizados para tratar la diabetes tipo 2 (A).

9. La investigación sobre la cirugía metabólica gastrointestinal ofrece nuevas y valiosas oportunidades para investigar la contribución del tracto gastrointestinal a la homeostasis de la glucosa, y para intentar aclarar los mecanismos fisiopatológicos de la diabetes tipo 2 (A).

10. Tras la banda gástrica, la pérdida de peso por sí solo resulta beneficiosa para el control de la diabetes, basado en la evidencia disponible de estudios en animales y clínicos (A). Sin embargo, mecanismos beneficiosos distintos a los relacionados con la disminución en ingesta de alimentos y el peso corporal parece estar involucrado en procedimientos de bypass intestinal como BGYR, DBP y DJB (A). Además, los

distintos mecanismos fisiológicos que mejoran la diabetes tipo 2 son activados por cambios anatómicos en las diferentes regiones del tracto gastrointestinal (B).

11. Para mejorar la comprensión de los mecanismos de regulación metabólica gastrointestinal y utilizar esta información en la mejora del tratamiento de la DM2, se debería estimular la colaboración entre endocrinólogos, cirujanos y científicos básicos (A).

12. Para supervisar el estudio y desarrollo de la cirugía de la diabetes, debería establecerse un grupo de trabajo multidisciplinario con endocrinólogos, cirujanos, investigadores clínicos y básicos, expertos en bioética y otros expertos apropiados (A).

** Las letras mayúsculas entre paréntesis indican los niveles de consenso para los estados individuales, que se define de la siguiente manera: "Grado C" (67 -77% de acuerdo), "grado B" (78 - 89% de acuerdo), y "grado A" (90 - 100% acuerdo).*

Recomendaciones de la IDF para la cirugía bariátrica (82):

-La cirugía bariátrica es un tratamiento adecuado para personas con obesidad y diabetes tipo 2 que no consiguen lograr los objetivos recomendados mediante el tratamiento con terapias médicas, especialmente cuando existen importantes comorbilidades asociadas.

-La cirugía debería ser una opción aceptable en personas que tienen diabetes tipo 2 y un IMC de 35 kg/m² o más.

-La cirugía debe ser considerada como una alternativa de tratamiento en pacientes con un IMC entre 30 y 35 kg/m² cuando la diabetes no puede ser adecuadamente controlada mediante tratamiento farmacológico, especialmente cuando existen factores de riesgo de enfermedad cardiovascular importantes.

-En Asia, y algunos otros grupos étnicos de mayor riesgo, los puntos de corte para recomendar la cirugía respecto al índice de masa corporal puede reducirse en 2,5 kg/m².

-La obesidad severa es una condición médica compleja y crónica. Los prejuicios sociales acerca de la obesidad, que también existen dentro del sistema de salud, no debe actuar como una barrera para la provisión de opciones de tratamiento clínicamente eficaces y rentables.

- Pueden ser necesarias estrategias para priorizar el acceso a este tipo de cirugías, y de esta forma, asegurar que los procedimientos bariátricos están disponibles para quienes tienen más posibilidades de beneficiarse. La evidencia disponible indica que la cirugía bariátrica para pacientes obesos con diabetes tipo 2 es costo-efectiva.

-La cirugía bariátrica para la diabetes tipo 2 debe realizarse dentro de unas directrices aceptadas nacional e internacionalmente. Esto requiere una evaluación apropiada del procedimiento y la atención global, multidisciplinario y permanente, la educación del paciente, seguimiento y auditoría clínica, así como de procedimientos quirúrgicos seguros y eficaces. Se necesita elaborar y promulgar las directrices nacionales para la cirugía bariátrica en personas con diabetes tipo 2 y un IMC de 35 kg/m² o más.

-La morbilidad y la mortalidad asociadas a la cirugía bariátrica es baja y similar a la de procedimientos bien aceptados tales como la colecistectomía.

-La cirugía bariátrica en pacientes severamente obesos con DM2 tiene un amplio rango de beneficios para la salud, incluyendo una reducción de la mortalidad debida a comorbilidades asociadas.

- Deben establecerse un registro nacional de personas que han sido sometidos a cirugía bariátrica con el fin de garantizar una atención de calidad al paciente y controlar los resultados a corto y largo plazo.

-Con el fin de optimizar el uso futuro de la cirugía bariátrica como una modalidad terapéutica para la DM2, se requiere más investigación.

Recomendaciones de la ADA (83):

- La cirugía bariátrica pueden considerarse para adultos con un IMC $>35 \text{ kg/m}^2$ y diabetes tipo 2, especialmente si la diabetes o las comorbilidades asociadas son difíciles de controlar con un cambio en el estilo de vida y terapia farmacológica. (B)

- Los pacientes con diabetes tipo 2 que han sido sometidos a cirugía bariátrica necesitan un cambio en el estilo de vida permanente y seguimiento médico. (B)

- Si bien pequeños estudios han mostrado un beneficio glucémico con la cirugía bariátrica en pacientes con DM2 e IMC de $30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$, en la actualidad no existen suficientes evidencias para recomendar la cirugía en pacientes con IMC $<35 \text{ kg/m}^2$ fuera de un protocolo de investigación. (E)

-Los beneficios a largo plazo, la rentabilidad y los riesgos de la cirugía bariátrica en pacientes con diabetes tipo 2 debe ser estudiado en ensayos controlados, bien diseñados y con una terapia médica óptima y el estilo de vida como comparación. (E)

***Niveles de evidencia:**

B. Evidencia de apoyo de los estudios de cohortes bien realizados:

- ***Evidencia de un estudio prospectivo de cohortes bien realizados***
- ***La evidencia de los estudios de meta-análisis y cohortes bien realizados***
- ***Evidencia de apoyo de un estudio de casos y controles bien realizados***

E. Consenso de expertos o experiencia clínica

La cirugía de reducción gástrica, ya sea la banda gástrica o procedimientos que incluyen un bypass, la transposición o resección de alguna sección del intestino delgado cuando se realizan por un equipo médico completo, puede ser un

tratamiento eficaz para perder peso en la obesidad severa, y las directrices nacionales respaldan su utilización por personas con diabetes tipo 2 que tienen un IMC >35 kg/m².

La cirugía bariátrica ha demostrado ser capaz de normalizar de forma completa o casi completa la glucemia en el 55-95% de los pacientes con diabetes tipo 2, dependiendo del procedimiento quirúrgico. Un meta-análisis de estudios de cirugía bariátrica que implica a 3,188 pacientes con diabetes, informaron que el 78% tuvo una remisión de la diabetes (normalización de los niveles de glucosa en sangre en ausencia de medicamentos), y que las tasas de remisión fueron sostenidas en estudios que tuvieron un seguimiento superior a 2 años (264). Las tasas de remisión tienden a ser inferiores en los procedimientos que sólo reducen el estómago y superior en las que puentean una porción del intestino delgado. Además, existen estudios que sugieren que los procedimientos de bypass intestinal pueden tener efectos glucémicos independientes de sus efectos sobre el peso que puede implicar a las incretinas.

Un grupo comparó la banda gástrica ajustable (la mejor disponible), con el tratamiento médico y el estilo de vida en sujetos con diabetes tipo 2 diagnosticada menos de 2 años antes del estudio y con IMC 30 a 40 kg/m² (327). En este ensayo, el 73% de los pacientes tratados quirúrgicamente lograron la remisión de su diabetes, en comparación con el 13% de los tratados médicamente. Este último grupo perdió sólo el 1,7% del peso corporal, lo que sugiere que la terapia no era óptima.

En general, el ensayo tuvo 60 sujetos, y sólo 13 tenían un IMC de 35 kg/m², lo que hace difícil generalizar estos resultados a los pacientes diabéticos que tienen menor obesidad o con una mayor duración de la diabetes. En el reciente estudio de Amore, que involucró a 110 pacientes con diabetes tipo 2 y un IMC medio de 47 kg/m², el bypass gástrico Roux-en-Y dio como resultado una pérdida de exceso de peso media del 63% a 1 año y 84% a los 2 años (328).

La cirugía bariátrica es costosa a corto plazo y tiene algunos riesgos. Sin embargo, las tasas de morbilidad y la mortalidad directamente relacionada con la cirugía se han reducido considerablemente en los últimos años al 0,28%, similares a los de la colecistectomía laparoscópica (289). Las complicaciones a largo plazo incluyen deficiencias de vitaminas y minerales, osteoporosis, y a veces, hipoglucemia severa por hipersecreción de insulina (286). Análisis retrospectivos recientes y estudios con modelos económicos sugieren que estos procedimientos pueden ser rentables, si se considera la reducción en los costos de atención médica posteriores (329-331). Existe cierta cautela sobre los beneficios de la cirugía bariátrica que proviene de los últimos estudios. Los análisis de pacientes de mayor edad con obesidad severa con una mortalidad inicial alta en el Veterans Affairs Medical

Centers, demostraron que el uso de la cirugía bariátrica no se asoció con disminución de la mortalidad en comparación con la atención habitual durante una media de 6,7 años de seguimiento (332).

Múltiples estudios han demostrado mejoras impresionantes en DM2 después de la cirugía bariátrica en pacientes con obesidad mórbida. En el meta-análisis de cirugía bariátrica que implica 3,188 pacientes con DM2 de Buchwald y cols (264) que incluyó 621 estudios con 135,246 pacientes, reportaron una tasa general del 78% de remisión completa de la diabetes que duró al menos 2 años. La resolución de pérdida de peso y la diabetes eran mayores para los pacientes sometidos a BPD/DS, seguido de BGYR, y menos para los procedimientos restrictivos gástricos, como la gastrectomía vertical y banda gástrica ajustable, con tasas de remisión de 95%, 80%, 79% y 56%, respectivamente. Los procedimientos que producen una mayor pérdida de exceso de peso condujeron a mayores tasas de remisión.

Por otra parte, en la población con obesidad mórbida, hay datos convincentes sobre la reducción del riesgo cardiovascular a largo plazo y la mortalidad basadas cuando se realizan cirugía bariátrica en comparación con los controles, en el estudio longitudinal prospectivo Swedish Obese Subjects (286,333). La mayoría de los pacientes se sometió a un procedimiento restrictivo gástrico en lugar de un procedimiento de bypass gástrico en este estudio.

1.7.3. Recomendaciones y experiencia en cirugía bariátrica como tratamiento de la DM2 en pacientes con IMC 24-34

El análisis de los antecedentes históricos que acabamos de describir ha llevado a realizar recomendaciones para realizar cirugía gastrointestinal en pacientes diabéticos con IMC 24-34.

La cirugía gastrointestinal es aceptada como una forma de tratamiento sugerida en obesos desde 1987 por Pories (278), y confirmada por el meta-análisis de Buchwald (262) y la comparación directa del bypass gástrico con el mejor tratamiento médico en el estudio de Schauer (334), que pone de manifiesto un índice de remisión 4 veces mayor con la cirugía. La mejoría ocurre inmediatamente después de la cirugía, antes de la pérdida de peso en pacientes con IMC >35. Existen revisiones de los resultados obtenidos de los estudios clínicos publicados de la cirugía bariátrica en el tratamiento de la DM en pacientes con IMC 24-34.

Como en el caso de pacientes diabéticos obesos, en general, el porcentaje de la resolución de DM es superior para los procedimientos que evitan la mayor parte del estómago, el duodeno y parte del yeyuno que los procedimientos restrictivos. Pero en este caso se obtienen los mejores resultados para el Bypass Gástrico de Una Anastomosis a medida (BAGUA) sobre el bypass gástrico Roux-en-Y y los procedimientos puramente malabsortivos (335) (336). El BAGUA a medida fue diseñado para evitar ciertas complicaciones conocidas como el reflujo y mejorar los resultados sobre el metabolismo de la glucosa. Además, a diferencia del BGYR que tiene un asa alimentaria, los pacientes suelen presentar ciertas complicaciones como déficit nutricional e hipoglucemia, el BAGUA a medida no tiene asa alimentaria, el asa excluida se realiza de acuerdo al IMC quedando un asa común con longitud suficiente para una adecuada digestión. Estas modificaciones, son un refinamiento de la técnica quirúrgica que le ha dado la eficacia sobre otras.

Lee y cols (337) estudió de 2007 a 2010, a 200 pacientes diabéticos con IMC <35 kg/m², 172 se sometieron a bypass gástrico, 24 a gastrectomía en manga y 4 a banda gástrica ajustable. La remisión de la DM2 se logró en el 72,4% de los pacientes. Los pacientes con una duración de la diabetes <5 años tuvieron una mejor tasa de remisión que los pacientes con duración de la diabetes >5 años (90,3% vs. 57,1%, $p = 0,006$). Los pacientes con IMC >30 kg/m² tuvieron una mejor tasa de remisión de la diabetes que aquellos con IMC <30 kg/m² (78,7% vs. 62,5%, $p = 0,027$), por lo que la cirugía metabólica gastrointestinal es un tratamiento eficaz para el tratamiento de la DM2 no controlada adecuadamente.

Dixon y cols (338) es su estudio prospectivo longitudinal con 103 pacientes diabéticos tipo 2 con IMC <30 kg/m² sometidos a bypass gástrico, logró un excelente control glicémico en 30% de los pacientes considerando que la respuesta glucémica al bypass gástrico es predicha si hay mayor IMC basal, corta duración de la enfermedad (duración de la diabetes <7 años) y un mayor nivel de péptido C (>2.4 ng/ml).

El meta-análisis de Muller-Stich y cols (339) comparó el tratamiento quirúrgico versus tratamiento médico de DM2, su remisión y de las comorbilidades en pacientes con un IMC inferior a 35 kg/m², encontrando mayor tasa de remisión DM2 (OR: 14,1, IC del 95%: 6,7 a 29,9; $p < 0,001$), mayor tasa de control de la glucemia (OR: 8,0, IC del 95%: 4,2 a 15,2; $p < 0,001$) y el nivel de HbA1c inferior (MD: -1,4%, 95% IC -1,9% a -0,9%, $P < 0,001$) que el tratamiento médico.

El meta-análisis de Pok y Lee (340) (de 1985 a 2013) de cirugía metabólica para el tratamiento de la DM2 en pacientes con IMC <35 kg/m² con banda gástrica, manga gástrica, derivación biliopancreática con cruce duodenal, bypass gástrico Roux-En-Y, y con Bypass minigástrico; demostró que el BGYR y MGB, fueron los

procedimientos restrictivos que reportaron mejores resultados en la remisión de la diabetes.

Malkani (341) menciona que los estudios observacionales y aleatorios han proporcionado datos sólidos sobre la eficacia de la cirugía bariátrica para bajar de peso y mejorar la hiperglucemia. Información de seguimiento de hasta 20 años ya está disponible.

La cirugía ofrece beneficios similares en los individuos con IMC 30-35, en comparación con aquellos con un mayor índice de masa corporal. Hay una mejor comprensión de la función de las hormonas intestinales y factores no hormonales sobre la pérdida de peso y metabolismo de la glucosa.

De los procedimientos comúnmente realizados, la banda gástrica ajustable tiene la eficacia más baja para la pérdida de peso y la remisión de la diabetes, y tiene una mayor tasa de complicaciones.

El Bypass gástrico Roux-En-Y y la gastrectomía en manga son comparables en términos de eficacia y complicaciones. Las tasas de remisión de la diabetes oscila entre 40 y 80%; ensayos aleatorios muestran tasas de remisión ligeramente más bajas en comparación con los estudios observacionales. A los 20 años, aproximadamente el 50% de los remitentes presentó recaída de la diabetes.

Rubino y cols en 2010 (326), recoge 14 estudios realizados. La revisión concluye que varias operaciones bariátricas pueden mejorar o remitir la DM2 en pacientes con IMC <35 al menos en el corto y mediano plazo. Aunque subraya el escaso tamaño de la muestra y el corto seguimiento de los casos.

Sin embargo ya pone de manifiesto que los datos sugieren que un IMC 35 no es un punto de corte determinante de los resultados de la cirugía gastrointestinal en DM y que habrá que esperar a resultados con pacientes IMC <30.

Reis y cols (336), analiza 29 estudios (342-370) incluyendo a 675 pacientes (tabla 11).

Tabla 11. Número y características de los pacientes incluidos en los estudios con pacientes con DM2 e IMC <35 tras cirugía bariátrica.

Estudio, año	n	Género		Media de edad (Rango)
		Masculino (%)	Femenino (%)	
Angrisani y Cols, 2004 (342)	4	---	---	38,2 (17-66)
Parikh y Cols, 2006 (343)	8	---	---	44,6 (16-76)
Sultan y Cols, 2009 (344)	15	---	---	46,9 (16-68)
Noya y Cols, 1998 (345)	10	5 (50)	5 (50)	52,1 (40-62)
Scopinaro y Cols, 2007 (346)	7	5 (71)	2 (29)	49 (39-60)
Chiellini y Cols, 2009 (347)	5	3 (60)	2 (40)	48,3
Scopinaro y Cols, 2011 (348)	30	19 (63)	11 (37)	56,4 (43-69)
Cohen y Cols, 2006 (349)	37	7 (19)	30 (81)	34 (28-45)
Shah y Cols, 2010 (350)	15	8 (53)	7 (47)	45,6 (33-57)
Navarrete y Cols, 2011 (351)	10	5 (50)	5 (50)	46,5 (29-75)
Lanzarini y Cols, 2010 (352)	23	14 (61)	9 (39)	62,9 (43-77)
Boza y Cols, 2011 (353)	30	13 (43)	17 (57)	48 (28-65)
Lee y Cols, 2008 (354)	44	6 (14)	38 (86)	39
Kim y Cols, 2011 (355)	10	2 (20)	8 (80)	46,9 (29-59)
Lee y Cols, 2010 (356)	20	6 (30)	14 (70)	46,3
Cohen y Cols, 2007 (357)	2	2 (100)	0 (0)	47 (43-51)
Ferzli y Cols, 2009 (358)	7	---	---	43,3(33-52)
Ramos y Cols, 2009 (359)	20	11 (55)	9 (45)	43 (29-60)
Geloneze y Cols, 2009 (360)	12	9 (75)	3 (25)	50
Lee y Cols, 2010 (361)	6	6 (100)	0 (0)	50,2 (38-64)
DePaula y Cols, 2008 (362)	39	23 (59)	16 (41)	50,3 (36-66)
DePaula y Cols, 2008 (363)	60	36 (60)	24 (40)	51,7 (27-66)
DePaula y Cols, 2009 (364)	58	40 (69)	18 (31)	51,4 (40-66)
DePaula y Cols, 2009 (365)	69	47 (68)	22 (32)	51,4 (41-63)
DePaula y Cols,2010 (366)	38	27 (71)	11 (29)	53,6 (27-66)
DePaula y Cols, 2010 (367)	72	51 (71)	21 (29)	53,1 (38-66)
DePaula y Cols, 2011 (368)	454	322 (71)	132 (29)	53,6 (27-75)
DePaula y Cols, 2011 (369)	94	61 (65)	33 (35)	54
Kumar y Cols, 2009 (370)	10	4 (40)	6 (60)	48,2 (34-62)
Total	1209	732 (62)	443 (38)	48,46

Fried y cols (335), incluyen dos estudios con un total de 343 pacientes. La tabla 12 resume las características de los estudios revisados así como los pacientes incluidos en los mismos. El estudio mostró que el 83% de los pacientes habían dejado el tratamiento y tenían niveles de glucemia y HbA1c normales, siendo mejores en las técnicas que incluyen malabsorción y restricción que las restrictivas puras. Las complicaciones fueron del 4% en los procesos restrictivos y del 10% en los malabsortivos/restrictivos, y la mortalidad global del 0,29% (un paciente del grupo restrictivo murió 20 meses después de la cirugía por una sepsis secundaria a perforación por dilatación del reservorio gástrico).

Tabla 12. Características de los pacientes con DM2, IMC <35 kg/m² de los 16 estudios revisados por categoría y procedimiento

Procedimiento	Estudio	N	Hombre/mujer (%)	Promedio de edad (años), Rango
Restrictivo	Angrisani y Cols (342)	4 DM2 (210 estudios)	176 (84)/34 (16)	38,2 (17-66)
	Parikh y Cols (343)	8 DM2 (93 estudios)	76 (82)/17 (18)	44,6 (16-76)
	Sultan Y Cols (344)	15 DM2 (53 estudios)	44 (83)/9 (17)	46,9 (16-68)
Malabsortivo/ restrictivo	Cohen y Cols (349)	37	30 (81)/7 (19)	34 (16-68)
	Lee y Cols (354)	44 DM2	38 (86)/6 (14)	39
	DePaula y Cols (362)	69	22 (32)/47 (68)	51,4 (41-63)
	DePaula y Cols (366)	58	18 (31)/40 (69)	51,4 (40-66)
	S Shah y Cols (350)	15	7 (47)/8 (53)	45,6 (33,6-57,6)
Primariamente malabsortivo	Noya y Cols (345)	10	5 (50)/5 (50)	52,1 (40-62)
	Cohen y Cols (357)	2 de 50	0 (0)/2 (100)	47 (43-51)
	Scopinaro y Cols (346)	7	2 (29)/5 (71)	49 (39-60)
	Ramos y Cols (359)	20	9 (45)/11 (55)	43 (29-60)
	Geloneze y Cols (360)	12	3 (25)/9 (75)	50
	Ferzli y Cols (358)	7	---	43,3 (33-52)
	Chiellini y Cols (347)	5	2 (40)/3 (60)	48,3
	Scopinaro y Cols (371)	30	11 (37)/19 (63)	56 (43-69)
Total		343	66% / 34%	46,2 (34-56)

IMC Índice de masa corporal, **HbA1c** Hemoglobina glicosilada

De los 29 estudios, 15 incluyen pacientes con IMC <30 (tabla 13).

Tabla 13. Resultados clínicos de los estudios con pacientes con DM2 e IMC <35 tras cirugía bariátrica.

Estudio, año	IMC		Glucosa en ayuno		HbA1c	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Angrisani y Cols, 2004 (342)	33,9	28,2	---	---	---	---
Parikh y Cols, 2006 (343)	32,7	27,6	---	---	---	---
Sultan y Cols, 2009 (344)	33,1	25,8	---	---	---	---
Noya y Cols, 1998 (345)	33,3	27,5	---	---	---	---
Scopinaro y Cols, 2007 (346)	33,4	27	252,7	92,1	---	---
Chiellini y Cols, 2009 (347)	30,9	25,1 ^a	---	---	8,48	5,7 ^a
Scopinaro y Cols, 2011 (348)	33,1	27,4 ^a	234	134 ^a	9,5	5,9 ^a
Cohen y Cols, 2006 (349)	32,5	---	146	88 ^b	---	≤6
Shah y Cols, 2010 (350)	28,9	23 ^c	233	89,2 ^c	10,1	6,1 ^c
Navarrete y Cols, 2011 (351)	27,2	23,9	206,4	103,1 ^b	9	6,3 ^b
Lanzarini y Cols, 2010 (352)	29,1	---	151,4	---	---	---
Boza y Cols, 2011 (353)	33,5	24,4	145	94,4 ^a	8,1	5,9 ^a
Lee y Cols, 2008 (354)	31,7	23,2	168,7	80,1 ^c	7,3	5,6 ^c
Kim y Cols, 2011 (355)	27,2	23,4	222	144	9,7	6,7
Lee y Cols, 2010 (356)	31	24,6 ^a	240,1	132,9 ^a	10,1	7,1 ^a
Cohen y Cols, 2007 (357)	29,6	28,2	163	83	8,3	5,3
Ferzli y Cols, 2009 (358)	27,5	27,3	208,8	154,8 ^{NS}	9,4	8,5 ^{NS}
Ramos y Cols, 2009 (359)	27,1	24,4 ^c	171,3	96,3 ^c	8,8	6,8 ^c
Geloneze y Cols, 2009 (360)	26,1	25,6 ^{NS}	185,4	158,2 ^b	8,9	7,8 ^b
Lee y Cols, 2010 (361)	25,25	20,45 ^{NS}	322,2	---	8,1	7,4 ^{NS}

DePaula y Cols, 2008 (362)	30,1	24,9	210,7	116,7 ^c	8,8	6,3 ^c
DePaula y Cols, 2008 (363)	30,1	23,8	209,8	106,3 ^c	9	5,8 ^c
DePaula y Cols, 2009 (364)	28,2	---	215,3	105,4 ^c	8,9	5,4 ^a
DePaula y Cols, 2009 (365)	25,7	21,8 ^c	218,1	102 ^c	8,7	5,9 ^c
DePaula y Cols, 2010 (366)	28,9	22,2 ^a	206,9	114,6 ^c	8,5	5,88 ^c
DePaula y Cols, 2010 (367)	27	21,3 ^c	282,1	142 ^c	8,5	6,1 ^c
DePaula y Cols, 2011 (368)	29,7	25,8	198,3	125,8	8,8	---
DePaula y Cols, 2011 (369)	28,1	22,4 ^a	195	118,8 ^a	8,7	6,1 ^a
Kumar y Cols, 2009 (370)	33,8	26,3 ^a	202,5	116 ^a	10	6,7 ^a
Media ± DE	30±0,5	25±0,5	208±9	114±5	9±0,2	6±0,2

Guiones indican datos no aportados
Diferencias significativas ^ap<0.05, ^bp<0.01, ^cp<0.001.
IMC Índice de masa corporal, **HbA1c** Hemoglobina glicosilada
NS No significativo

El análisis de los datos demuestra una reducción significativa en IMC $29,95 \pm 0,51$ kg/m² a $24,83 \pm 0,44$ kg/m²), glucosa en ayunas ($207,86 \pm 8,51$ mg/dL a $113,54 \pm 4,93$ mg/dL), y HbA1c ($8,89 \pm 0,15\%$ a $6,35 \pm 0,18\%$) de los valores pre- a los post-operatorios (371).

La resolución de la DM2 (HbA1c <7% sin tratamiento antidiabético) se alcanzó en el 84,0% (n = 567) de los pacientes. La remisión, control y mejoría se observó en el 55,41%, 28,59%, y 14,37% respectivamente. Sólo el 1,63% (n = 11) de los pacientes presentaron un control glucémico similar o peor que antes de la cirugía.

El índice de remisión fue mayor tras bypass gástrico de una anastomosis (MGB) 72,22%, (tabla 14) que con el bypass gástrico de dos anastomosis (BGRY) 70,43% (372).

De acuerdo con las hipótesis del intestino anterior o distal, la DM2 resulta del desbalance entre señales incretínicas y diabetogénicas. Los procedimientos que quitan el intestino proximal y hacen transposición ileal contribuyen a aumentar los niveles de GLP-1 y a mejorar la sensibilidad a la insulina.

Los autores concluyen que los resultados de los estudios revisados, demuestran que esta cirugía contribuye al control glucémico de pacientes con IMC <35, aunque opinan que hace falta más estudios para investigar los efectos de la cirugía en pacientes con peso normal (IMC 24-29).

Tabla 14. Remisión de la DM2 según el procedimiento bariátrico (Diabetes Care, 2005).

Técnica	% (n) Remisión (a)	% (n) Control (b)	% (n) Mejoría (c)	% (n) Igual /peor
MGB	72,22 (39)	16,67 (9)	11,11 (6)	0,00 (0)
L/RYGB	70,43 (81)	19,13 (22)	8,70 (10)	1,74 (2)
Lap-Band	70,37 (19)	0,00 (0)	29,63 (8)	0,00 (0)
LII	58,00 (203)	29,71 (104)	11,14 (39)	1,14 (4)
BPD	48,08 (25)	38,46 (20)	13,46 (7)	0,00 (0)
LSG	13,33 (4)	33,33 (10)	43,33 (13)	10,00 (3)
L/DJB	06,39 (3)	59,57 (28)	29,78 (14)	4,26 (2)
Total	55,41 (374)	28,59 (193)	14,37 (97)	1,63 (11)

(a) Glucosa plasmática en ayunas < 100 mg/dL o hemoglobina glicosilada <6.0% sin medicación antidiabética. (b) Glucosa plasmática en ayunas 100–125 mg/dL, hemoglobina glicosilada <7.0% sin medicación antidiabética. (c) Mejoría en la hemoglobina glicosilada y/o reducción en la medicación antidiabética.

BPD, **Derivación biliopancreática**; Lap-Band, **Banda gástrica ajustable laparoscópica**; L/DJB, **Bypass duodeno-yeyunal laparoscópico**; LII, **Trasposición ileal laparoscópica**; L/RYGB, **Bypass gástrico Roux-en-Y**; LSG, **Manga gástrica laparoscópica**; MGB, **Bypass Minigástrico**.

Ngiam y cols (373) en su meta-análisis sobre pacientes diabéticos tipo 2, es la mas grande revisión de los efectos de la cirugía sobre pacientes con IMC <35 kg/m², incluye la revisión de Kim y cols (374) sobre la remisión de diabetes tras gastrectomía y bypass para cáncer gástrico, como el único estudio que describe el efecto metabólico de la cirugía de bypass sobre la remisión de diabetes en una cohorte de pacientes con IMC normal (24,7 ± 3,0 kg/m²).

Los procedimientos quirúrgicos laparoscópicos incluidos fueron la banda gástrica ajustable, derivación bilio-pancreática, bypass duodenoyeyunal (DJB), el bypass duodenoyeyunal con gastrectomía en manga (DJB + SG), la interposición ileal con gastrectomía en manga (II + SG), la interposición ileal con manga gástrica y exclusión duodenal (II + DSG), gastrectomía en manga laparoscópica (LSG), bypass minigástrico (MGB), el bypass gástrico Roux-En-Y (BGYR), gastrectomía en manga con derivación yeyunal (SG + JB) y Bilioth I (B1) y Bilioth II (B2) post-gastrectomía.

Se seleccionaron un total de 53 artículos con un total de 2,258 pacientes. La duración media del seguimiento fue de 19,7 meses, con un seguimiento medio de 83,1% a 1 año. La edad media fue de 48,8 años de edad y la razón hombre-mujer

es de 1,37:1. Hubo una diferencia significativa en la media de IMC pre-operatorio entre los grupos quirúrgicos (rango 34,6 vs 28,6 kg/m²).

Los resultados indican que la magnitud de la mejoría de la HbA1c en pacientes con DM2 con IMC <35 kg/m² sometidos a cirugía metabólica, es similar a los pacientes con IMC >35 kg/m², a pesar de tener una menor reducción en el IMC.

Sin embargo, la pérdida de peso aún juega un papel clave en la remisión de la diabetes en los pacientes obesos, como se evidencia por una fuerte correlación entre la disminución del IMC y la HbA1c.

La media preoperatoria de HbA1c fue de 9,1%, y la postoperatoria fue de 6,3% (5,2-8,5%) tabla 15.

Tabla 15. Eficacia de los resultados sobre la diabetes en diferentes tipos de grupos de cirugías en pacientes con IMC <35 y >35

Técnica quirúrgica	Cambios	n	IMC <35	n	IMC >35
AGB	Cambio medio ponderado de IMC	221	-5.0 (-5.3 a -4.7)	56	-9.33 (-9.5 a -7.2)
	Cambio medio ponderado de HbA1c	35	-1.7 (-1.8 a -1.7)	83	-1.34 (-1.6 a -0.94)
BPD / DS	Cambio medio ponderado de IMC	64	-5.9 (-6.2 a -5.6)	19 ^a	-13.24±2.88 ^a
	Cambio medio ponderado de HbA1c	54	-3.1 (-3.3 a -3.0)	19 ^a	-4.95±0.49 ^a
RYGB	Cambio medio ponderado de IMC	643	-6.1 (-6.3 a 6.0)	166	-16.55 (-24 a -13)
	Cambio medio ponderado de HbA1c	365	-2.9 (-3.0 a -2.8)	88	-3.99 (-5 a -0.7)
Todos los valores expresados en el cambio ponderado promedio con (IC del 95%) y media ± desviación estándar Exepto Mingrone, IMC ≥ 35.					

Como se puede apreciar en la tabla anterior, la cirugía metabólica disminuye significativamente la HbA1c en pacientes con DM2 con IMC <35 kg/m² y es comparable a la observada en IMC >35 kg/m², a pesar de la modesta reducción del IMC.

En la siguiente tabla 16, se presentan las principales características de los estudios que comparan los diversos procedimientos quirúrgicos en pacientes diabéticos con IMC >35 kg/m².

Tabla 16. Resumen de características de diferentes estudios que comparan los procedimientos quirúrgicos metabólicos en pacientes con IMC <35 kg/m² con DM2

Autor	Año	País	Diseño del estudio	Muestra (n)	Media seguim (meses)	IMC medio preop.	Media cambios BMI	% cambios IMC	Media HbA1c preop	Media cambios HbA1c	% cambios HbA1c
Banda Gástrica Ajustable											
Angrisani	2004	Italy	Ret	4	12	33.9	-4.2	-12.4			
Choi	2010	USA	Ret	3	18	36.1					
Demaria	2010	USA	Ret	109	12	33.9	-3	-8.8			
Dixon	2008	Aus-tralia	RCT	30	24	36.9	-7.4	-20.1	7.8	-1.8	-23.1
Gianos	2012	USA	Ret	10	14	33.9	-7.4	-21.8			
Lee WJ	2011	Asia	Prosp	5	12	37.6	-5.3	-14.1	8.24	-1.42	-17.2
O'Brien	2006	Aus-tralia	RCT	40	24	33.7	-7.3	-21.7			
Parikh	2006	Aus-tralia	Prosp	8	36	32.7	-5.1	-15.6			
Sultan	2006	USA	Ret	15	24	33.1	-7.3	-22.1			
Valera	2011	USA	Prosp	10							
Bypass Duodeno-yeyunal											
Cohen	2007	Bra	Prosp	2	9	29.6	-1.4	-4.7	8.3	-2.9	-34.9
Cohen	2012	Bra	Prosp	35	12	28.4	-3	-10.6	9.3	-1.9	-20.4
Ferzli	2009	Rep Dom	Prosp	7	12	27.5	-0.2	-0.7	9.4	-0.9	-9.6
Geloneze	2009	Bra	Prosp	12	6	26.1	-0.5	-1.9	8.9	-1.1	-12.4
Klein	2012	Bra	Prosp	35	12	27	-1.1	-4.1	9.3	-1.6	-17.2
Lee	2010	Corea	Prosp	6	6	25.25	-4.8	-19	-8.1	-0.7	-8.6
Ramos	2009	Bra	Prosp	20	6	27.1	-2.7	-10	8.8	-2	-22.7
Gastrectomía en manga laparoscópica											
Abbatini	2012	Italy	Prosp	9	12	32.7	-11.6	-35.5	8.1	-2.2	-27.2
Gianos	2012	USA	Ret	24	14	33.9	-7.4	-21.8			
Kakoulidis	2009	Suecia	Prosp	23	6	33.8	-8.8	-26			
Lee WJ	2011	Taiwan	RCT	30	12	30	-5.6	-18.7	10.2	-3	29.4
Lee WJ	2011	Asia	Prosp	24	12	28.5	-3.7	-13	9.7	-3.4	-35.1
Lee WJ	2010	Taiwan	Prosp	20	12	31	-6.4	-20.6	10.1	-3	-29.7
Noun	2012	Líbano	Prosp	14	24	33	-8.9	-27			
Schauer	2012	USA	RCT	18	12	36.1	-8.9	-24.7	9.5	-2.9	-30.5
Gastrectomía en manga con Bypass intestinal y exclusión duodenal											
Frenken (BPD+SG)	2011	Alem	Ret	5	12	32	-5	-15.6	8.2	-2.9	-35.4
Kasuma (DJB+SG)	2009	Japón	Prosp	12	18	34.01	-9.11	-26.8	8.5	-2.8	-32.9
Raj (DJB+SG)	2012	India	Prosp	26	17	42.3	-12.1	-28.6			
Depaula (II+DSG)	2012	Bra	Ret	77	40	29.6	-6.3	-21.3	8.7	-2.8	-32.2
Gastrectomía en manga con Bypass intestinal sin exclusión duodenal											
DePaula (II+SG)	2012	Bra	Ret	125	39	30.3	-6.7	-22.1	8.6	-2.4	-27.9
Goel (II+SG)	2011	India	Prosp	5	6	29.4	-8.4	-28.6	9	-2.8	-31.1
Kota (II+SG)	2012	India	Prosp	43	20.2	33.2	-6.6	-19.9	9.6	-2.4	-25
Kumar (II+SG)	2009	India	Prosp	10	9.1	33.8	-7.5	-22.2	10	-3.3	-33
Tinoco (II+SG)	2011	Bra	Prosp	30	13	30.8	-5.1	-16.6	9.5	-3.3	-34.7
Alamo (SG+JB)	2012	Chile	Prosp	49	12	31.6	-10.2	-32.3			
Bypass Gástrico Roux-En-Y											
Boza	2011	Chile	Prosp	30	24	33.7	-9.8	-29.1	8.1	-1.6	-19.8
Cohen	2012	Bra	Prosp	66	72	32.1	-8.5	-26.5	9.7	-3.8	-39.2
Cohen	2006	Bra	Prosp	37	20	32.5	-6	-18.5			
De Sa	2011	Bra	Prosp	27	20	33.6	-7.9	-23.5	8.3	-2.3	-27.7
Demaria	2010	USA	Ret	109	12	33.7	-6.6	-19.6			
Dixon	2012	Corea Taiwan	Ret	22	12	27.4	-4.1	-15	9.1	-2	-22
Frenken	2011	Alem	Ret	4	12	32	-5	-15.6	7.8	-1.1	-14.1
Gianos	2012	USA	Ret	8	14	33.9	-7.4	-21.8			

Hung	2011	Taiwan	Prosp	22	12	30.8	-7.1	-23.1	9.2	-3.3	-35.9
Kim	2012	Corea	Ret	104	33.7	24.7	-3.5	-14.2			
Lakdawala	2012	India	Prosp	52	60	32.6	-6.5	-19.9	8.8	-3	-34.1
Lanzarini	2010	Chile	Ret	23	22	29.1	-4.5	-15.5			
Lee WJ	2011	Asia	Prosp	53	12	28.5	-5.3	-18.6	9.7	-3.4	-35.1
Navarrete	2011	Venez	Prosp	10	12	27.2	-3.3	-12.1	9	-2.7	-30
Proczko Markuszevska	2011	Polonia	Prosp	3					8.1	-2.6	
Schauer	2012	USA	RCT	14	12	37	-10.2	-27.6	9.3	-2.9	-31.2
Serrot	2011	USA	Ret	17	12	34.6	-8.8	-25.4	8.2	-2.1	-25.6
Shah	2010	India	Prosp	15	9	28.9	-5.9	-20.4	10.1	-4	-39.6
Zhu	2012	China	Prosp	30	12	32.2	-3.7	-11.5	8.02	-2.43	-30.3

Bypass mini gástrico

Dixon	2012	Corea Taiwan	Ret	81	12	25.6	-3.5	-13.7	9.1	-2.4	-26.4
Garcíacaballero	2012	Spain	Prosp	13	6	27	-5.8	-21.5	8.3	-1.7	-20.5
Lee WJ	2011	Taiwan	RCT	30	12	30	-7.2	-24	9.9	-4.5	-45.5
Lee WJ	2011	Taiwan	Prosp	62	24	30.1	-7.1	-23.6	9.7	-3.8	-39.2
Lee WJ	2011	Asia	Prosp	119	12	28.5	-5.3	-18.6	9.7	-3.4	-35.1
Lee WJ	2008	Taiwan	Ret	44	60	31.7	-8.5	-26.8	7.3	-1.7	-23.3
Kim	2011	Corea	Prosp	10	6	27.2	-3.8	-14	9.7	-3	-30.9

Bypass Biliopancreático

Chiellini	2009	Italia	Prosp	5	18	30.9	-5.8	-18.8	8.5	-2.8	-32.9
Frenken	2011	Alem	Ret	7	12	32	-9	-28.1	9.3	-4.1	-44.1
Scopinaro	2007	Italia	Ret	7	156	33.4	-6.3	-18.9	10.1	-4	-39.6
Scopinaro	2011	Italia	Prosp	30	12	30.6	-5.3	-17.3	9.3	-2.8	-30.1
Noya	1998	Italia	Prosp	10	7	33.2	-5.6	-16.9			

Bilioth 1 y 2

Kim (B1)	2012	Corea	Ret	165	33.7	24.7	-1.9	-7.6			
Kim (B2)	2012	Corea	Ret	134	33.7	24.7	-2.3	-9.2			

RTC Ensayo controlado aleatorizado, **PROS** Estudio prospectivo no controlado, **IMC** Índice de masa corporal. **BPD+SG** Bypass biliopancreático con switch duodenal, **DJB+SG** Bypass duodeno-yeyunal con gastrectomía en manga, **II+SG** Interposición ileal con gastrectomía en manga, **SG+JB** Gastrectomía en manga con bypass yeyunal, **II+SG** Interposición ileal con gastrectomía en manga, **B1** Anastomosis Bilioth 1 y **B2** Anastomosis Bilioth 2.

1.7.4. Complicaciones postquirúrgicas de la Cirugía Bariátrica

La cirugía bariátrica se inicia en la década de los años 50 en Estados Unidos a raíz de los trabajos de Kremen, Linner y Nelson (1954) (375). Desde entonces son muchos los procedimientos que han ido apareciendo y que con el paso del tiempo se han depurado.

Se conocen dos mecanismos quirúrgicos para combatir la obesidad: por un lado provocar una restricción de la ingesta, y por otro realizar un drástico cambio fisiológico en la absorción de los alimentos. Como consecuencia de los dos anteriores, existe un tercero, que es la combinación de ambos.

De esta manera, y desde un punto de vista descriptivo podemos decir que son tres las opciones terapéuticas básicas en el tratamiento quirúrgico de la obesidad (376):

1. Procedimientos malabsortivos puros.
2. Procedimientos restrictivos.
3. Procedimientos mixtos.

Técnicas malabsortivas puras

Son técnicas cuyo objetivo es limitar la absorción de los alimentos ingeridos con lo que disminuye la cantidad de nutrientes que pasan a la circulación portal y se produce la eliminación fecal del resto. Esto se consigue mediante diferentes tipos de circuitos o bypass en el tubo digestivo.

Fue en 1954 cuando Kremen y cols (375) publicaron el primer caso de bypass yeyuno-ileal. Posteriormente, Payne inicio el primer programa clínico de manejo de la obesidad mórbida. La intervención quirúrgica fue catalogada como "a planned jejuno-colic shunt", y consistió en realizar una sección del yeyuno a 38 cm del ángulo de Treitz y anastomosar su extremo proximal a la mitad del colon transversal, con lo cual se excluía todo el intestino delgado, el colon derecho y la mitad del colon transversal, aunque sin extirpar ningún segmento intestinal.

Los resultados reportados en 1963 por Payne y cols (377) consistían en una dramática pérdida de peso, pero acompañada de importantes efectos colaterales que obligaban a nuevas hospitalizaciones. Así, las alteraciones hepáticas o los trastornos electrolíticos como hipokaliemia, hipomagnesemia e hipocalcemia obligaban a reintervenir para deshacer el bypass. Las complicaciones como la insuficiencia hepática con una tasa de mortalidad era de hasta el 50% y las secuelas por enteritis del intestino desfuncionalizado con la aparición de hipovitaminosis, osteomalacia, poliartritis, nefritis intersticial, y otro tipo de complicaciones, hicieron que estas técnicas se abandonaran a comienzos de los años 80.

Actualmente los cortocircuitos intestinales puros están prácticamente en desuso como protocolos en cirugía bariátrica, debido a sus graves efectos secundarios asociados.

El bypass yeyunoileal produce malabsorción porque involucra bypassar la mayor parte del intestino delgado conservando sólo alrededor de 35 cm de intestino delgado para la absorción de nutrientes. La malabsorción de macro-nutrientes y micro-nutrientes puede contribuir a la desnutrición severa y complicaciones relacionadas, incluyendo daño a órganos (por ejemplo, hígado, riñón) y la muerte. Este procedimiento ya no se recomienda debido a las altas tasas de complicaciones y resultados pobres a largo plazo por lo que ha sido abandonado (378,379).

Técnicas restrictivas

En este tipo de técnicas, el estómago se compartimenta sin bypass del alimento de la circulación intestinal normal. La reducción del volumen gástrico provoca la sensación de saciedad precoz por lo que el paciente deja de comer al poco tiempo de haber comenzado.

En 1979, Pace y cols (380), buscando alternativas más sencillas en el campo de la cirugía bariátrica, desarrollan la primera partición gástrica horizontal, mediante la aplicación horizontal de una grapadora lineal en el estómago, construían un reservorio gástrico con un orificio anastomótico de salida más estrecho. Los primeros resultados en cuanto a pérdida de peso eran esperanzadores, pero a medida que pasaban los meses comienzan a aparecer problemas, como disrupciones de la línea de grapado o dilatación del orificio, con la consiguiente recuperación del peso perdido y una alta tasa de obstrucciones, debido a la dilatación del reservorio gástrico en la curvatura mayor y estenosis de la anastomosis, que acabaron por desacreditar la técnica.

Poco a poco se fue abandonando esta técnica y no es hasta principio de los ochenta cuando aparecen nuevas líneas de trabajo. Es Mason (381) quien, en 1982, describe la técnica hasta entonces más popular de todas las empleadas con el nombre gastroplastia vertical en banda dando así un empuje definitivo a las técnicas restrictivas.

La banda gástrica ajustable laparoscópica emplea la inserción laparoscópica de una banda gástrica de silicona en el extremo superior del estómago, creando una pequeña bolsa gástrica proximal con un volumen de aproximadamente 30 ml. Esta banda está conectada a través de un tubo a un puerto de inyección colocado por vía subcutánea. La banda se infla con una solución salina para lograr un estrechamiento apropiado para efectuar suficiente saciedad temprana, que sostendrá una reducción de peso moderado. El grado de la insuflación es personalizado para cada individuo (382).

La gastroplastia vertical con banda consiste en engrapar el estómago, de adelante hacia atrás por debajo de la unión gastroesofágica y a 1 cm de la curvatura menor. Una línea de grapas vertical se hace desde una ventana hacia el lado izquierdo de la unión gastroesofágica, y el orificio de la anastomosis está restringida con una banda de polipropileno de diámetro 1 cm.

La banda restringe mecánicamente la ingesta de alimentos, y crea un sentido de saciedad temprana que limita la ingestión (381). Debido a la tasa de complicaciones mayores de lo esperado, la gastroplastia vertical con banda se realiza ya no de manera rutinaria.

La gastrectomía en manga laparoscópica crea un "manga" del estómago que se extiende desde el esófago hasta el duodeno. El tamaño de la manga gástrica es de aproximadamente 60 a 120 ml. El remanente gástrico, aproximadamente el 80% del estómago, se retira. La producción de grelina, una hormona involucrada en el apetito, se reduce, lo que resulta en la disminución del hambre y la mejora de la saciedad (383).

Técnicas mixtas

Denominadas así por sumar el componente restrictivo al malabsortivo. De esta manera se busca minimizar las complicaciones asociadas o los fracasos a cada una de las técnicas previas y obtener mejores resultados. Son técnicas con las que se consigue pérdida de peso a largo plazo superior y más duradero, pero presentan mayor riesgo de provocar malnutrición proteica y otras secuelas nutricionales potencialmente graves dependiendo del procedimiento, por lo que resulta imprescindible el seguimiento postoperatorio (384).

El Bypass gástrico Roux-En-Y estándar comprende la construcción de un pequeño reservorio gástrico proximal (30 ml) realizado por grapado dividiendo el estómago. El reservorio se vacía en un segmento del yeyuno que está anastomosado al reservorio gástrico como una rama de Roux-en-Y o asa alimentaria de 75 a 150 cm, con un asa biliopancreática de 70 cm (378).

La derivación biliopancreática con o sin cruce duodenal combina extracción de una pequeña sección del estómago con cambios en el trayecto del intestino delgado. Las tasas de complicaciones son mayores e incluyen malabsorción, malnutrición proteica, deficiencias de vitaminas y minerales, anemia, osteoporosis, y ulceración de la anastomosis (378). En este procedimiento se reseca hasta el 60% del estómago. El muñón duodenal se cierra y el íleon proximal se secciona y anastomosa al intestino delgado distal aproximadamente a 50 cm proximal a la válvula ileocecal. El segmento ileal distal se anastomosa al estómago restante. La variante de BPD-DS implica una resección en manga gástrica de la curvatura mayor del estómago, pero un pequeño manguito de duodeno se conserva y se anastomosa al íleon distal. El íleon proximal se anastomosa al intestino delgado distal a 100 cm desde la válvula ileocecal. Esto reduce el grado de mala-absorción de micro-nutrientes en comparación con el BPD (385).

El bypass Minigástrico (MGB), originalmente descrito por Robert Rutledge, es una variación del clásico bypass gástrico, que consiste en crear un reservorio gástrico y anastomosarlo de manera termino-lateral con un asa de intestino delgado sin crear barrera antirreflujo, por lo que ha sido ampliamente criticado, creando así el bypass de la mayor parte del estómago, duodeno y yeyuno proximal de 1,8 a 2

m. Es un procedimiento de una anastomosis por lo que no se crea un asa alimentaria.

El Bypass Gástrico de Una Anastomosis a medida (BAGUA) consiste en la construcción de un reservorio gástrico de la unión gastroesofágica hasta el nivel inferior de la cisura angularis. La línea de grapado del reservorio gástrico se fija aproximadamente 12 cm a la asa intestinal a anastomosar. Se realiza la anastomosis gastroyeyunal en una posición laterolateral, dependiendo de la longitud de intestino a excluir, medidos distal al ligamento de Treitz según el IMC del paciente.

Para prevenir la pérdida excesiva de peso en pacientes no obesos, el asa alimentaria se omite (a diferencia del BGYR), la disminución de la absorción de nutrientes no es excesiva porque el intestino excluido no es suficiente para causar desnutrición. Para prevenir el reflujo de bilis, se realizan un mecanismo antirreflujo con la creación de una pared en la unión de la anastomosis gastroyeyunal que evita el paso rápido de los alimentos al intestino.

El BAGUA a medida tiene una anastomosis latero-lateral, a diferencia de la anastomosis término-lateral del BGYR que puede tener complicaciones como reflujo biliar y cáncer después de un largo período de evolución. Esta técnica quirúrgica ha permitido operar a los pacientes con una amplia gama de IMC de 24 a >50, con excelentes resultados, tanto para el tratamiento de DM2 y ahora de DM1 no obesos y en cualquier tipo de obesidad (386).

Procedimientos restrictivos

En cuanto a las gastroplastias y en las derivaciones biliopancreáticas, podemos decir que la mortalidad se suele situar en torno al 1-2%. La causa más frecuente de muerte es la peritonitis que ocurre en 1,2% de las cirugías abiertas y en el 3% de las realizadas por laparoscopia. La trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar son la segunda causa de muerte con una incidencia del 2% (387). Aquellos pacientes con una presión venosa central >40 mmHg pueden ser considerados candidatos para la colocación profiláctica de un filtro en la vena cava en el mismo acto quirúrgico.

Tras cirugía, si la ingesta de alimentos es excesiva los vómitos serán frecuentes. En la derivación biliopancreática la complicación más grave es la obstrucción intestinal del asa biliopancreática que puede pasar desapercibida hasta producirse una pancreatitis aguda. También podemos encontrar úlceras en la anastomosis.

Metabólicamente, puede aparecer ferropenia y anemia, déficit de distintos oligoelementos (zinc, calcio) y vitaminas tanto lipo como hidrosolubles. Si no se

realiza colecistectomía el riesgo de litiasis biliar asociado a la pérdida de peso, es alto.

Puede haber la aparición de diarreas, que tienen que ver con el control dietético que siga en enfermo en el postoperatorio. De todas formas es habitual que aumente el ritmo intestinal sobre todo en las técnicas malabsortivas.

Complicaciones nutricionales de la cirugía bariátrica:

Deficiencia de Vitaminas y Minerales:

Deficiencia de Hierro: Es frecuente en pacientes sometidos a BGYR (49%). Su etiología es multifactorial. La absorción de hierro depende de varios factores dietéticos y fisiológicos. Para ser absorbido el hierro férrico contenido en los alimentos debe ser reducido a su estado ferroso. Esta reducción ocurre en el estómago y es facilitado por el ambiente ácido a este nivel. En el paciente operado se produce un estado de aclorhidria lo cual produce disminución de la absorción de este elemento. El uso, posterior a la cirugía, de antagonistas H2 o bloqueadores de la bomba de protones reduce aun más la secreción ácida. Otro factor que puede contribuir es la disminución de la ingesta de alimentos con alto contenido en hierro en particular las carnes rojas. Se presenta como anemia microcítica por lo que debe realizarse laboratorio de rutina al menos cada 6 meses.

Se recomiendan los suplementos de hierro para todos los pacientes sometidos a BGYR. En la mayoría de los casos suplementos multivitamínicos con hierro y vitamina C son suficientes, sin embargo si se encuentra anemia, el tratamiento incluye el uso de sulfato ferroso 300 mgs tres veces al día con vitamina C. Algunos pacientes requieren la administración de hierro endovenoso por presentar intolerancia al hierro vía oral (dispepsia y estreñimiento) o por la incapacidad de corregir la anemia con los suplementos vía oral.

Deficiencia de Vitamina B12: La absorción de esta vitamina comienza en el estómago, donde la pepsina y el ácido clorhídrico la separan de los alimentos. La deficiencia de esta vitamina ocurre en el 26 a 70% de los pacientes con bypass gástrico. Los mecanismos que la producen incluyen la aclorhidria, disminución del consumo debido a intolerancia a la carne y leche, o por último a la secreción inadecuada del factor intrínseco tras cirugía. Esta deficiencia produce anemia megaloblástica, trombocitopenia, leucopenia y glositis que son reversibles al iniciar la terapia de reemplazo. El consenso es que la mayoría de los pacientes con bypass no suelen mantener niveles adecuados de esta vitamina sin suplementos. Se recomienda inyecciones intramusculares (1,000 ug/mensual) pero algunos trabajos

han demostrado que entre 300 a 500 ug es suficiente. Otras formas de administración incluyen la vía sublingual y el spray nasal.

Deficiencia de Acido Fólico: representa una de las potenciales complicaciones que se presenta en los pacientes sometidos a BGYR. Su absorción es facilitada por el acido y se produce en el primer tercio del intestino delgado. La vitamina B12 actúa como coenzima por lo que la deficiencia de esta conlleva a la deficiencia de folatos. Sin embargo la deficiencia de folatos por la baja ingesta de alimentos que lo contengan parece ser la principal causa de este problema. Se puede presentar como anemia megaloblastica, trombocitopenia, leucopenia, glositis. Se debe iniciar suplementos de folatos (10 mg/día) lo cual es suficiente para corregir el déficit. La deficiencia de folatos es un problema serio en mujeres embarazadas después del bypass, por lo que se producen defectos en el tubo neural del recién nacido. Por lo tanto las mujeres en edad reproductiva deben consumir acido fólico de rutina.

Deficiencia de vitaminas liposolubles: Se puede producir en pacientes sometidos a bypass porque se retarda la mezcla de la grasa que se ingiere en la dieta con las enzimas pancreáticas y las sales biliares lo que resulta en su mala absorción. Esta complicación ocurre frecuentemente en pacientes con derivación biliopancreatica. Se observa deficiencia de Vitamina A en 10% de los pacientes con bypass. El síntoma principal es las alteraciones visuales durante la noche. La terapia oral de reemplazo se necesita ocasionalmente. De sospechar esta deficiencia se debe administrar multivitaminicos que incluyan al menos 400 UI de vitamina D.

Deficiencia de Vitamina D y Calcio: Son menos probables porque se absorben en yeyuno e íleon. Hay reportes de osteomalacia en pacientes sometidos a BGYR. El suplemento diario de 400 UI de vitamina D y 1500 mgs de calcio elemental es adecuado.

Deficiencia de Vitamina B1: La absorción activa de esta vitamina ocurre en el intestino proximal. Los seres humanos no podemos sintetizar la tiamina, tampoco se almacena en grandes cantidades, por lo que su consumo diario es fundamental. Los alimentos ricos en tiamina son los cereales, granos, cerdo y legumbres. Su deficiencia puede producir el Síndrome de Wernicke-Korsakoff el cual se ha descrito posterior a bypass gástrico. El comienzo de los síntomas es precedido por vómitos incontables y pérdida de peso que ocurre posterior a la cirugía. La dieta que se indica puede producir reducción significativa de la ingesta de tiamina. En caso de sospecha se debe indicar multivitaminicos con tiamina (50 mgs IM o EV).

Algunas veces, los pacientes presentan perdida insuficiente de peso que pueden ser debidas a falta de control nutricional, poco ejercicio o problemas inherentes a la técnica quirúrgica utilizada. La perdida excesiva de peso es rara y se debe generalmente a procesos de malabsorción, su diagnostico diferencial incluye

trastornos de la ingesta como la anorexia nerviosa o la bulimia y también puede ser debida a complicaciones postquirúrgicas.

Complicaciones Hepatobiliares

La pérdida rápida de peso predispone a estos pacientes a la formación de cálculos de colesterol independientemente del tipo de cirugía realizada. Esta patología se desarrolla hasta en el 36% de los pacientes operados y el barro biliar en un 13%. La colecistectomía electiva pareciera una buena opción pero aumenta los días de hospitalización y los costos. La administración de ácido ursodesoxicólico durante 6 meses posterior a la cirugía reduce la incidencia de cálculos según algunos autores.

Complicaciones Luminales

Úlceras marginales y de la anastomosis

Las úlceras ocurren en hasta el 20% de pacientes sometidos a BGYR usualmente en los tres primeros meses de la cirugía. Las úlceras marginales aparecen generalmente en el asa eferente. Los mecanismos que la producen pueden ser debido a isquemia pero esto es controversial ya que en otros pacientes se ha demostrado hipoclorhidria. Los pacientes con esta complicación pueden presentarse con dolor abdominal, náuseas y vómitos. Siempre se debe hacer prueba para *helicobacter pylori* y de estar presente debe ser erradicado. Los pacientes con úlceras refractarias a tratamiento se deben someter a revisión quirúrgica.

Estenosis anastomóticas

Cerca de un 27% de los pacientes desarrollan estenosis en el bypass gástrico. Se puede utilizar radiología para el diagnóstico de esta patología, pero la endoscopia permite procedimientos terapéuticos como la dilatación con balón, que es efectivo pero requiere varias sesiones. Sin embargo, en el BAGUA a medida la presencia de esta complicación es poco frecuente.

Erosiones de las bandas y dehiscencia de suturas

El paciente manifiesta síntomas que no son específicos e incluyen dolor abdominal, náusea y vómitos. Se debe solicitar estudios radiológicos cuando se sospeche esta patología y está indicada la exploración quirúrgica en la mayoría de los casos.

Hernias Internas

Ocurren en cirugías con apertura del mesenterio y el espacio de Petersen (como en BGYR) y son difíciles de diagnosticar. Los síntomas son inespecíficos e incluyen dolor abdominal, vómitos con o sin náuseas. Pueden ocurrir en tres sitios: donde el BGYR se relaciona con el mesocolon, en la yeyunostomía y entre los mesenterios yeyunal y colonícos. Si existe sospecha clínica se debe operar ya que la tomografía y la radiología no son diagnósticas.

Reflujo biliar

Cuando se observa bilis proximalmente durante la endoscopia se puede encontrar obstrucción distal a la asa yeyunal.

Hemorragia Digestiva

Es una complicación rara y generalmente se produce por úlceras en la anastomosis. Debemos conocer la anatomía quirúrgica como etapa previa a la realización de cualquier procedimiento quirúrgico. A veces existe dificultad para localizar el sitio del sangrado y a veces el paciente debe ser operado para determinar la localización. La enteroscopia de doble balón es un procedimiento que permite la visualización del intestino delgado pudiéndose realizar de manera diagnóstica o terapéutica.

Síndrome de Dumping

Este síndrome es producido por una carga rápida de carbohidratos hipertónicos que llegan al intestino delgado. La sintomatología clínica que presentan los pacientes consiste en dolor abdominal, enrojecimiento, palpitaciones, diaforesis, taquicardia o hipotensión.

El síndrome de dumping temprano ocurre 1 hora después de la ingesta del alimento y se puede relacionar con la distensión brusca del yeyuno por sólidos o líquidos hipertónicos. El síndrome de dumping tardío ocurre entre 1 y 3 horas posteriores a la ingesta y es causado por la absorción rápida de glucosa lo que resulta en hiperglicemia lo que lleva al aumento en la secreción de insulina resultando en hipoglicemia de rebote. Su tratamiento se basa en la modificación de la dieta, se deben comer poca cantidad, lentamente y evitar carbohidratos al comienzo de la comida.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

La enfermedad por reflujo gastroesofágico es una condición comórbida común en los pacientes bariátricos (388). Se refiere a la exposición del esófago al contenido del estómago, dando lugar a daño de la mucosa esofágica. La etiología no se conoce completamente, pero puede incluir una mezcla de factores hereditarios y funcionales con un papel de relajación anormal del esfínter esofágico inferior, aumento de la frecuencia de la relajación transitoria del esfínter, aumento de la presión del estómago secundaria a una hernia de hiato o aumento de la presión intra-abdominal (389-390).

Esto puede conducir a síntomas como pirosis, regurgitación, disfagia, odinofagia, aumento de la salivación y dolor de pecho. El reflujo de larga evolución puede llevar a esofagitis por reflujo donde la capa epitelial de la mucosa en el esófago se irrita, causando necrosis y ulceraciones en el esófago. Además, la inflamación inducida por reflujo puede causar estenosis esofágicas. El esófago de Barret es una condición en la que hay epitelio intestinal de tipo celular columnar reemplaza al epitelio escamoso que normalmente se encuentran en el esófago. Esta metaplasia anormal puede conducir eventualmente a adenocarcinoma del esófago. Se estima que en 10% de los pacientes con esófago de Barret la condición eventualmente se transforme en adenocarcinoma del esófago (391).

La enfermedad de reflujo mejora o desaparece en la mayoría de los pacientes con BGYR. La obesidad y el sobrepeso son factores de riesgo para este tipo de enfermedades por lo que al mejorar esta condición el paciente refiere mejoría de sus síntomas.

Se considera que el 50% de los pacientes sometidos a manga gástrica laparoscópica desarrollan enfermedad por reflujo (392).

Síntomas funcionales

La distensión abdominal, dolor abdominal y los flatos que se presentan tras cirugía bariátrica mejoran con el tiempo en la mayoría de los pacientes (393).

La labor del equipo responsable no termina tras la intervención quirúrgica y el alta hospitalaria. A partir de ese momento empieza una nueva tarea de la que dependerá en gran medida el éxito o fracaso de lo realizado previamente. Es difícil predecir que pacientes desarrollaran complicaciones postoperatorias. Para evitarlas es fundamental que el paciente comprenda la naturaleza de la intervención y las posibles complicaciones y valorar la motivación del paciente y los factores de riesgo psicosocial. Las causas del fracaso postoperatorio son principalmente cinco: desconocimiento del paciente, desmotivación, complicaciones anatómicas,

problemas fisiológicos gastrointestinales y síntomas asociados a la pérdida de peso (394).

La dieta que se debe realizar en el postoperatorio puede ser determinante para el éxito de la cirugía, sobre todo de las técnicas restrictivas. El paciente deberá seguir inicialmente una dieta líquida durante dos o cuatro semanas que permita la cicatrización de las suturas y una readaptación digestiva progresiva.

Se introducirán alimentos más sólidos en los meses siguientes, de forma paulatina, en pequeñas cantidades, comiendo muy despacio, fraccionando las ingestas y separando los líquidos de forma que evitemos los vómitos por plenitud gástrica y las diarreas por aceleración del tránsito. Se recomiendan 60 gr/día aproximadamente de proteínas, deben tomarse después de las grasas y de los hidratos de carbono. El pescado es generalmente bien tolerado y pasarán meses hasta que el paciente tolere las carnes rojas.

La esteatorrea es frecuente en los que se ha realizado una derivación biliopancreática debido a la malabsorción intestinal. El dolor abdominal y la flatulencia pueden disminuir evitando comidas grasas, con mucha fibra y con el uso de metronidazol. Debemos conseguir una alimentación casi totalmente normal antes de los seis meses de la cirugía. Además de los nuevos hábitos alimentarios que debe adquirir es importante fomentar el ejercicio físico para preservar la masa magra.

Se deberán realizar controles analíticos rutinarios para detectar posibles déficits nutricionales sobre todo en las técnicas mixtas y malabsortivas. En la mayoría de los casos se deberán dar suplementos de hierro, vitamina B12, calcio y vitamina D pero también pueden ser necesarios otros oligoelementos como zinc y magnesio (395). La intolerancia alimentaria más frecuente tras la cirugía bariátrica es la intolerancia a la lactosa.

1.7.5. Contraindicaciones de la Cirugía de Diabetes

Los procedimientos bariátricos tienen como objetivo reducir el peso y mantener la pérdida de peso a través de la alteración de balance de energía, principalmente mediante la reducción de la ingesta de alimentos y la modificación de los cambios fisiológicos que impulsan la recuperación de peso. También hay beneficios metabólicos independientes, asociados a efectos de las incretinas y posiblemente otros cambios hormonales o neuronales después de algunos procedimientos quirúrgicos además de la pérdida de peso (396). Por ejemplo, las mejoras rápidas y sostenidas en el control glucémico se pueden lograr a los pocos días de la cirugía

de bypass gástrico, antes de que cualquier pérdida de peso significativa sea evidente (282,310).

Por eso es importante que exista un grupo de trabajo de consenso de diabetólogos, endocrinólogos, cirujanos y expertos en salud pública para revisar el papel apropiado de la cirugía y otras intervenciones gastrointestinales en el tratamiento y prevención de la diabetes tipo 2.

La cirugía bariátrica puede mejorar significativamente el control glucémico en pacientes severamente obesos con diabetes tipo 2. Es una terapia eficaz, segura y rentable para la DM2 en obesos y considerada como un tratamiento adecuado para las personas con DM2 si no se han alcanzado los objetivos de tratamiento recomendados con las terapias médicas, especialmente con la presencia de comorbilidades importantes.

Los procedimientos deben ser realizados dentro de las directrices aceptadas y requieren de una adecuada evaluación multidisciplinaria para el procedimiento, la educación integral del paciente y el cuidado continuo, así como procedimientos quirúrgicos seguros y estandarizados (82). Las Directrices Europeas Interdisciplinarias sobre Cirugía Metabólica y Bariátrica mencionan las siguientes contraindicaciones tanto para la cirugía bariátrica en general como para la cirugía de diabetes (397).

Contraindicaciones específicas para la Cirugía Bariátrica

1. Ausencia de un período de tratamiento médico inicial.
2. Paciente incapaz de participar en el seguimiento médico prolongado.
3. Presencia de trastornos psicóticos no estabilizados, depresión severa, y trastornos de personalidad y/o alimentación, a excepción de ser indicación específica de un psiquiatra con experiencia en obesidad.
4. Abuso de alcohol y/o drogo-dependencias.
5. Enfermedades que amenazan la vida en el corto plazo.
6. Los pacientes incapaces de cuidar de sí mismos y sin ningún familiar cercano o institución social que lo apoye y que justifique dicha atención.

Criterios de exclusión específicos para la cirugía bariátrica en el tratamiento de la DM2

1. Diabetes secundarias.
2. Anticuerpos positivos (anti-GAD o anti-ICA)
3. Péptido C <1 ng/ml.

Sin embargo, estos criterios no mencionan aspectos tan importantes como la presencia de enfermedad cardiovascular y la renal.

Hernández y cols (398) encontraron que la concentración de hemoglobina glucosilada (HbA1c) es un indicador útil que puede desenmascarar trastornos disglucémicos, incluyendo el estado prediabético. Estudios epidemiológicos han demostrado que valores altos de HbA1c están fuertemente asociados con complicaciones diabéticas micro-vasculares, enfermedades cardiovasculares y la mortalidad por cualquier causa en las poblaciones con y sin diabetes. Una alta morbi-mortalidad cardiovascular se ha asociado con albuminuria y/o la función renal reducida, independientemente de la edad.

La enfermedad renal crónica, evidenciada por albuminuria o disminución de la función renal, aumenta en los individuos con anormalidades metabólicas, incluyendo trastornos de la glucemia. Además, se ha demostrado una relación significativa entre los componentes del síndrome cardiometabólico y ambas enfermedades cardiovascular y renal.

Por lo tanto, es importante valorar al paciente si se puede llegar a beneficiar de la cirugía de diabetes debido a la presencia de complicaciones que no van a mejorar con la cirugía, sino por el contrario, podría complicar el postoperatorio.

1.8. Tratamiento médico y quirúrgico: que hace la diferencia

1.8.1. Interacción Cirugía Bariátrica y Diabetes Mellitus

La cirugía bariátrica incluye diferentes técnicas y pueden clasificarse en 3 modelos principales.

1. Técnicas puramente restrictivas, que limitan la cantidad de alimento que puede ingerirse, bien mediante el grapado del estómago ("gastroplastia vertical calibrada") para reducir el volumen de la parte superior, o mediante una técnica reversible (banda gástrica ajustable). La última técnica restrictiva desarrollada (la gastrectomía en manga) consiste en la resección de la curvatura mayor del estómago.
2. Por otro lado, las técnicas malabsortivas se basan en reducir, tanto el consumo de alimentos como la absorción de nutrientes, y consisten en la disminución del volumen gástrico y creación un circuito intestinal que evita el contacto de la secreción pancreática exocrina con los alimentos ingeridos.
3. Las técnicas mixtas más utilizadas son: la derivación biliopancreática (DBP; método de Scopinaro), el bypass gástrico Roux-en-Y (BGYR) y el bypass gástrico de una anastomosis a medida (BAGUA). El bypass gástrico implica el aislamiento de la sección superior del estómago (para crear un reservorio gástrico), que luego se anastomosa al yeyuno y el íleon superior, bypassando el resto del estómago, el duodeno y el yeyuno proximal. A nivel mundial, los métodos más utilizados son el uso de bandas gástricas y el BGYR.

La cirugía bariátrica reduce las comorbilidades asociadas a la obesidad. El estudio SOS (Swedish Obese Subjects) es la única investigación que permite comparar los efectos a largo plazo de la cirugía con aquellos que producen los cambios en el estilo de vida y la dieta (283). Este estudio multicéntrico abierto se centró en el control activo de la obesidad severa (IMC >35 kg/m² y al menos una comorbilidad) y obesidad mórbida (IMC >40 kg/m²).

A los pacientes se les dio a elegir entre una estrategia basada en los cambios del estilo de vida (con seguimiento de la dieta y el estilo de vida) y otro basado en la cirugía bariátrica (con posibilidad de elegir entre el bypass gástrico y la gastroplastia). Uno de los puntos fuertes del estudio, fue el seguimiento regular de los pacientes durante más de 12 años, con evaluaciones periódicas de la pérdida de peso, cambios en la calidad de vida, y la evolución de las comorbilidades asociadas

con el exceso de peso. La edad media de los sujetos incluidos en el estudio fue de 40 años en ambos grupos, con una media de IMC de 40 kg/m².

Un año después de la cirugía, se observó una mayor pérdida de peso con el bypass gástrico que con la gastroplastia (326). Las enfermedades metabólicas, como la diabetes tipo 2 y la hipertrigliceridemia, mostraron una mejoría significativamente mayor después de la cirugía (sin comparaciones entre el bypass gástrico y la gastroplastia) que después de las modificaciones de estilo de vida durante el primer año. Se observó un marcado efecto beneficioso sobre el equilibrio glucémico, con un número particularmente elevado de casos de remisión de la diabetes tipo 2. Por otra parte, la hipertrigliceridemia también desapareció poco después de la cirugía bariátrica, con un aumento de los niveles de colesterol HDL. Sin embargo, la cirugía bariátrica tuvo poco efecto sobre el colesterol LDL. Finalmente, la hipertensión arterial mejoró en algunos casos, pero en general, no se resolvió.

Después del primer año de seguimiento, se observó un aumento gradual de peso en los pacientes que se sometieron a cirugía. Este incremento fue proporcionalmente mayor en el grupo del bypass que en el grupo de la gastroplastia (305). Paralelamente a este aumento de peso, reaparecieron o empeoraron las comorbilidades. De este modo, el estudio demostró que los pacientes pueden recuperar peso después de haberseles realizado una cirugía bariátrica. Esto ya se había observado en la gastroplastia, sin embargo este fue el primer informe de los efectos (que desde entonces ha sido confirmado por otros equipos) provocados tras BGYR.

Esto sugiere que no hay una solución quirúrgica "definitiva" para la obesidad severa y mórbida, y también mostró que la evolución de las comorbilidades está muy influenciada por las fluctuaciones en el peso del paciente, debido a que se observó un claro incremento gradual en la incidencia de la diabetes y la dislipidemia con el aumento de peso después de la cirugía bariátrica.

Carlsson y cols (399) en su análisis de la prevención de la DM2 tras cirugía bariátrica en el estudio *Swedish Obese Subjects*, incluyeron 1,658 pacientes que se sometieron a cirugía bariátrica y tuvieron 1,771 controles obesos. Ninguno de los participantes tenía diabetes al inicio del estudio. Los pacientes de la cohorte de cirugía bariátrica fueron sometidos a banda gástrica (19%), gastroplastia vertical con banda (69%), o bypass gástrico (12%). Los controles recibieron la atención médica habitual. Se les dio seguimiento durante 15 años y el 36,2% de los participantes originales habían abandonado el estudio.

Durante el período de seguimiento, la diabetes tipo 2 se desarrolló en 392 participantes en el grupo control y en 110 en el grupo de cirugía bariátrica, por lo

que la cirugía bariátrica parece ser notablemente más eficaz que la atención habitual en la prevención de la diabetes tipo 2 en personas obesas.

1.8.1.1. Teorías de resolución de la diabetes mellitus tipo 2 y mejoría de la diabetes tipo 1

Antes de abordar las distintas teorías que mejoran el metabolismo de la glucemia, es importante analizar que papel juega el intestino en la resistencia a la insulina.

El intestino y la resistencia a la insulina

La insulina es la hormona anabólica más importante que promueve la síntesis y almacenamiento de carbohidratos, lípidos y proteínas inhibiendo su degradación (400). Cuando existe resistencia a la insulina, los niveles normales circulantes de insulina son insuficientes para una adecuada regulación del metabolismo, lo que resulta en la falta de supresión de la lipólisis en el tejido adiposo liberando grandes cantidades de ácidos grasos a la circulación de manera continuada, que perpetúan el estado de resistencia a la insulina mediante la inhibición de la captación, almacenaje y oxidación de la glucosa, e incrementando la gluconeogénesis hepática (401).

El consumo excesivo de carbohidratos y grasas en la dieta pueden provocar resistencia a la insulina (402). Sin embargo, también dietas ricas en fructosa están asociadas al desarrollo de hiperglicemia, hipertensión, obesidad, etc. (403) ya que es que es rápidamente absorbida y metabolizada por el hígado provocando estimulación de la lipogénesis y acumulación de triglicéridos, ocasionando menor sensibilidad a la insulina.

El intestino es un órgano sensible a señales metabólicas (404). A nivel intestinal, los quilomicrones y las partículas remanentes se encuentran incrementados en los estados de resistencia a la insulina (405). Una de las razones es la sobreproducción de VLDL por parte del hígado y su competición con los quilomicrones por la ruta catabólica que comparten. También se ha descrito que la LPL, enzima necesaria para la lipólisis de los triglicéridos en circulación, y de cuya actividad depende la cantidad de ácidos grasos liberados de los quilomicrones y de VLDL, esta estimulada por la insulina (406). Cuando hay resistencia a la insulina, la actividad de LPL es menor, lo que implica menor aclaramiento de partículas de quilomicrones y sus remanentes (407).

La producción de lipoproteínas que contienen apo B-48 esta incrementada tanto en ayunas como en el estado postprandial en modelos animales e individuos con

resistencia a la insulina y en DM2 (408,409), ocasionando disminución de la tasa catabólica de los quilomicrones remanentes en pacientes diabéticos (410).

Los mecanismos por los cuales la tasa de producción de lipoproteínas intestinales aumenta en estados de resistencia a la insulina y DM2 no están aun bien establecidos. Los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres se encuentran aumentados debido a la saturación de la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo y de la menor supresión por parte de la insulina de la lipólisis intracelular en los adipocitos (411). Esto provoca que los ácidos grasos libres sean redirigidos hacia otros tejidos que no son el adiposo, alterando así el metabolismo de los mismos. Se ha demostrado que la producción de lipoproteínas intestinales puede estar estimulada por un incremento agudo de los ácidos grasos libres en plasma, mostrando así que no simplemente la disponibilidad de grasa en el lumen intestinal influye en la producción de lipoproteínas intestinales, sino que también la disponibilidad de ácidos grasos libres puede participar en dicho proceso (412).

El aumento en la producción de lipoproteínas ricas en triglicéridos de origen intestinal observados en modelos animales, producen resistencia a la insulina (413). En individuos obesos, se ha comprobado que la lipogénesis *de novo* en el intestino se ve incrementada en los estados de resistencia a la insulina, junto con un incremento de la síntesis de apo B-48 y un aumento en la síntesis y secreción de lipoproteínas ricas en triglicéridos (414).

Hipótesis del intestino distal

Es una hipótesis se refiere a los mecanismos de aumento de las incretinas antidiabetogénicas como GLP-1 y PPY que contribuyen a la reversión de la hiperglucemia (305) tras bypass gástrico por la rápida exposición del intestino delgado distal a los nutrientes. Ambas hormonas tienen actividad anorexígena y están implicadas en los cambios metabólicos y los efectos provocados tras cirugía (415). Ambos péptidos tienen propiedades glucorregulatorias. El GLP-1 estimula la liberación de insulina en respuesta a la ingestión de nutrientes, mejorando todos los pasos de la biosíntesis de insulina e inhibiendo la secreción de glucagón (416).

Las evidencias que apoyan a esta hipótesis vienen de las observaciones realizadas en aquellos casos en los que la cirugía empleada implica un incremento en la llegada de nutrientes a la zona distal del intestino, tales como la derivación biliopancreática, el bypass yeyuno-ileal y el BGYR, procesos que dan lugar a una rápida mejoría y remisión de la DM2 (264). Aunque la mayor evidencia la aportan los estudios realizados en modelos animales donde se realiza la trasposición ileal. En estas intervenciones, un segmento del íleon, con su aporte neural y vascular intacto, es interpuesto en el intestino proximal. De este modo, la longitud total del intestino no

sufre modificación pero la exposición de nutrientes no digeridos en el íleon aumenta de manera importante. En estos animales, se vió una mejora del control glucémico a los 30 días de la cirugía, y los resultados se mantuvieron a los 6 meses, presentando una mayor tolerancia a la glucosa y una mayor expresión de proglucagón (322).

En 2005, Strader y cols (417) informaron de los efectos de la interposición ileal en ratas Long-Evans obesas no diabéticas alimentadas con alto contenido de grasa. En este procedimiento, donde un segmento del íleon es reubicado en el intestino delgado proximal, se produce un aumento plasmático en los niveles de GLP-1 durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa 3 semanas después de la cirugía. Sin embargo, la cirugía no afectó los niveles de glucosa o insulina, que eran difíciles de evaluar en estas ratas no diabéticas con niveles esencialmente normales de glucosa. También se informó de un aumento de los niveles de insulina con aumento de la sensibilidad a la insulina 5 meses después de II en comparación con los grupos de control. No hubo ningún efecto de la II en los niveles de GLP-1 estimulada por glucosa (medido por GLP-1) por 6 meses después de la cirugía, aunque ratas que presentaba un prolongado GLP-1 de respuesta durante la OGTT y un aumento de la expresión de ARNm de proglucagón en el íleon (153).

Recientemente, un grupo examinó los efectos clínicos de la II en la remisión de la diabetes tipo 2 (418). En este estudio, se realizó II al yeyuno proximal, seguido de una gastrectomía en manga en 39 pacientes con DM2 con IMC de 30,1 kg/m² prequirúrgico. Siete meses después de la cirugía, los pacientes perdieron un promedio de 22% de su peso corporal prequirúrgico llegando a IMC 24,9 kg/m², y mostraron una disminución significativa de la HbA1c (28%), en ayunas (44,6%) la glucosa postprandial (45,3%) y los niveles de HOMA-IR (50%). Niveles de incretinas no se informaron en este estudio.

Hipótesis del intestino proximal

Una segunda hipótesis propuesta en cuanto a los mecanismos de aumento de los niveles de incretinas tras Bypass Gástrico es la hipótesis del intestino proximal a la exposición de nutrientes. Este concepto fue propuesto por primera vez cuando Hickey y cols (294) observaron en un estudio transversal que la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina en un grupo de pacientes que se habían sometido a bypass gástrico mejoraron significativamente en comparación con el grupo control. También Pories y cols (419) señalaron directamente la posible función de la exclusión del intestino proximal en la remisión de la DM2 tras bypass gástrico en pacientes obesos.

La hipótesis del intestino proximal mantiene que la exclusión de la parte proximal del intestino delgado reduce o suprime la secreción de factores diabetogénicos hasta ahora no identificados, que son inducidos por la ingesta de alimentos cuando el alimento no pasa a través del duodeno y del yeyuno proximal después de la cirugía bariátrica de tipo malabsortiva, donde la secreción de estos factores denominados anti-incretinas, es inhibida, con lo que la resistencia a la insulina se reduce y la tolerancia a la glucosa se restaura (320).

En el 2004, Rubino y Marescaux (318) informaron de los efectos de un procedimiento de bypass gastroyeyunal (GJB) sobre la homeostasis de la glucosa en las ratas GK diabéticas. La glucosa en ayunas se redujo significativamente durante el período de 32 semanas después de GJB, y la tolerancia a la glucosa mejoró 1 semana después del GJB en comparación con los controles. También se mejoró la sensibilidad a la insulina (medida por la desaparición de glucosa durante una prueba de tolerancia a la insulina) 20 semanas después de la cirugía en las ratas GJB en comparación con los controles. Además, hubo un aumento en los niveles de ayuno de GIP en ratas GJB 2 semanas después de la cirugía en comparación con los niveles preoperatorios. Esas observaciones se realizaron en ausencia de cualquier diferencia significativa en el cambio del peso corporal o la ingesta de alimentos entre el GJB y el grupo control.

En un esfuerzo para distinguir la exclusión del intestino anterior de la exposición rápida al intestino posterior en los efectos relacionados con DM2 después del bypass gástrico, Rubino y cols (320) diseñaron un estudio donde a ratas GK se les realizó un bypass yeyuno-duodenal (DJB) o una gastroyeyunostomía (GJ) para permitir la rápida exposición de los nutrientes al ileon sin hacer bypass del intestino anterior. Las ratas sometidas a DJB mostraron una mejor tolerancia a la glucosa oral en comparación con la GJ y las ratas del grupo control 10 días después de la cirugía. Además, una reoperación posterior donde la GJ fue convertido a DJB, mejoró significativamente la tolerancia a la glucosa en comparación a antes del procedimiento de conversión. En contraste con los efectos observados en las ratas diabéticas GK, la DJB realizadas en ratas Wistar normoglucémicas resultaron en una disminución significativa en la tolerancia a la glucosa en comparación con el grupo control. Se concluyó que puede haber un factor presente en el intestino proximal que contribuye al fenotipo de la DM2, por lo que el bypass de esta porción del intestino delgado puede mejorar la diabetes. Sin embargo, este procedimiento puede alterar la homeostasis de la glucosa en condiciones no diabéticas. Los niveles de incretinas no se informaron en este estudio.

Un estudio reciente comparó los efectos de TI y DJB sobre la glucosa, la insulina y los niveles de GLP-1 en ratas GK (324). Este estudio informó efectos similares entre DJB y II en la mejora de la tolerancia a la glucosa 4 semanas después de la cirugía. Los niveles medios de GLP-1 treinta min después de una carga oral de glucosa

fueron menores en el grupo de DJB en comparación con el grupo de II en 1 semana después de la cirugía, pero ambos grupos de cirugía mostraron los mayores niveles de GLP-1 en comparación con el grupo control a 4 semanas después de la cirugía. Estos resultados sugieren que tanto la exclusión del intestino anterior y la exposición rápida al intestino posterior igualmente mejorar la tolerancia a la glucosa; ambos principios pueden ser factores clave en la remisión de la diabetes después del bypass gástrico (BG). Sin embargo, estos efectos sobre la tolerancia a la glucosa pueden ser mediados a través de diferentes mecanismos. La exposición rápida a los nutrientes al intestino posterior puede estar relacionado con el aumento de los niveles de GLP-1 después de la cirugía, mientras que la exclusión duodenal puede mediar algunos de sus efectos independientes de los cambios en GLP-1.

Sin embargo, otros no han reportado ningún efecto de exclusión del intestino anterior o rápida exposición ileal de nutrientes durante la BG en los cambios en los niveles de incretinas, a pesar de la mejoría en la tolerancia a la glucosa. Un estudio realizado por Pacheco y cols (323) también encontraron que la exclusión duodeno-yeyunal en ratas GK, similar al procedimiento descrito en el Rubino y cols (420), disminuyen la glucosa en ayunas y los niveles de glucosa durante un test de carga oral a la glucosa a 1 semana después de la cirugía en comparación con el grupo control. No hubo efecto del procedimiento quirúrgico sobre los niveles estimulados por glucosa de GLP-1 o de GIP en comparación con los controles; sin embargo, hubo una disminución significativa en los niveles de glucagón y de leptina tras la carga de glucosa 1 semana después de la cirugía. Los autores sugirieron que la rápida mejora de la homeostasis de la glucosa observado en la derivación duodenal-yeyunal podría ser mediada por la disminución de los niveles de leptina, que pueden estimular la secreción de insulina, aunque no se observaron cambios en los niveles de insulina estimulada por glucosa después de la cirugía.

En humanos se ha comprobado esta hipótesis con la exclusión temporal del duodeno mediante la implantación de un tubo de plástico flexible desde el píloro hasta el comienzo del duodeno sin que haya contacto con la mucosa duodenal. Esta técnica provoca una disminución de peso muy pequeña o nula pero mejora de manera significativa la tolerancia a la glucosa (421). Recientemente, se ha propuesto al glucagón intestinal y el GIP como los posibles factores anti-incretinas (422).

Motilidad intestinal: Vaciamiento gástrico

El tracto gastrointestinal es considerado cada vez más como un órgano importante en la homeostasis de la glucosa. Tanto la motilidad intestinal y el vaciado gástrico puede jugar un papel importante en el control de la glucosa postprandial (423). Sin embargo, pocos grupos han reportado el efecto del bypass gástrico en la motilidad

intestinal y el vaciamiento gástrico, y los resultados han variado entre los estudios existentes. Horowitz y cols (424) informaron en un estudio transversal en 1986 que el vaciado gástrico de los sólidos fue más lenta en los pacientes con BG en comparación con los pacientes control no operados. Sin embargo, el vaciado gástrico de líquidos fue más rápido en los pacientes con bypass gástrico. Kotler y cols (425) mostraron un aumento del tiempo de tránsito intestinal y un aumento de los niveles de enteroglucagón después de varios tipos de cirugía gástrica en sujetos con pérdida de peso en comparación con los sujetos con peso estable postoperatorio. Un estudio reciente demostró vaciado gástrico acelerado y acortamiento del tiempo de tránsito intestinal en sujetos obesos mórbidos 6 semanas después de BG. Esto fue acompañado por un aumento de GLP-1 postprandial que se correlacionó significativamente con la respuesta de vaciamiento gástrico después de la cirugía (426).

Otros mecanismos

Además de las incretinas, también hay otras hormonas que son alteradas tras BG y que intervienen en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

La grelina es una hormona producida por el estómago y puede desempeñar un papel en el equilibrio de energía a corto y largo plazo. La administración de grelina o sus análogos estimula la ingesta de alimentos, y los niveles de grelina varían como una función del índice de masa corporal y cambio de peso. Las personas obesas tienen niveles de grelina circulante inferiores. La pérdida de peso por la dieta aumenta los niveles de grelina, lo que aumenta la ingesta de alimentos. En contraste, los niveles de grelina no se elevan después del BG a pesar de una considerable pérdida de peso, que pueden influir en la ingesta calórica y la subsecuente homeostasis de la glucosa. Además, estudios recientes han propuesto otros papeles para la grelina relacionada con la DM2. La grelina se ha demostrado que inhiben la secreción de insulina en los seres humanos, y un estudio reciente demostró que el knockout genético de la grelina en ratones delgados reduce los niveles de glucosa en ayunas y la producción endógena de glucosa y el aumento de los niveles de insulina estimulada por glucosa en comparación con ratones de tipo salvaje. En ratones diabéticos *ob/ob*, la supresión de grelina redujo la glucosa e insulina en ayunas y causó una mejor tolerancia a la glucosa.

El péptido PYY es co-secretado con GLP-1 de las células L intestinales en respuesta a la ingesta de alimentos. El PYY se ha demostrado que disminuye la ingesta de alimentos en los seres humanos y regula el peso corporal en roedores. Estudios transversales y longitudinales han informado de un aumento de los niveles de PYY tras BG, lo que puede explicar en parte la ingesta calórica reducida y una mejor

homeostasis de la glucosa tras cirugía. Se ha descubierto recientemente un mayor nivel de PYY al mes tras BG. Este efecto no se observó después de una pérdida de peso idéntico logrado con la restricción dietética. Al igual que la grelina, hay estudios recientes que han sugerido efectos más directos de PYY en la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, el papel del PYY independiente de la ingesta de alimentos aún debe ser confirmado.

La leptina, que es secretada por el tejido adiposo, también está involucrado con la ingesta de alimentos y la regulación de la energía a largo plazo. Sin embargo, en contraste con la grelina, los niveles de leptina son generalmente más altos en individuos obesos. Se ha demostrado una reducción de los niveles de leptina tras BG, algunos de los cuales indican que esta reducción fue correlativa con el peso o el IMC. Sin embargo, la reducción en los niveles de leptina no se correlacionan con el peso y la pérdida de masa grasa, lo que sugiere un aumento de la sensibilidad a la leptina tras BG, esto puede desempeñar un papel en la homeostasis de la glucosa. Un estudio reciente en ratas GK mostró disminución de los niveles de leptina 1 semana después de la cirugía de exclusión duodenal en comparación con los no operados.

Estas hormonas pueden actuar con las incretinas, o una hormona puede potenciar la acción de otra, aunque los datos disponibles en la actualidad que implican a estas hormonas en la remisión de la DM2 después de la cirugía son mínimos y controversiales (153).

1.9. Remisión/Curación de la Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus siempre ha sido considerada por el mundo de la medicina durante años como una enfermedad crónica degenerativa que no tiene curación, que solo se controla con tratamiento a base de medicación de diversos tipos y cambios en el estilo de vida (ejercicio regular, dieta saludable, bajar de peso, etc.).

Sin embargo, como hemos visto en capítulos previos, a través de la cirugía de tipo bariátrica/metabólica, la diabetes suele presentar mejoría o remisión de la misma y sus comorbilidades.

Desde que Pories y cols (281) describieron la remisión de la DM2 después de un bypass gástrico Roux-en-Y en pacientes con obesidad mórbida, otros grupos han comprobado los beneficios de los procedimientos bariátricos laparoscópicos comúnmente realizados en DM2. Por lo tanto, los investigadores han llegado a ser cada vez más interesados en los mecanismos que conducen a estos resultados clínicos y la durabilidad de estos efectos.

La aparición de un gran cuerpo de literatura que apoya el tratamiento quirúrgico de la diabetes ha llevado a la Federación Internacional de Diabetes y la ADA a reconocer la cirugía bariátrica como una opción de tratamiento eficaz para los pacientes obesos con diabetes tipo 2.

Un comité de expertos de la ADA (427) se reunieron para definir las intervenciones sobre la diabetes que producen como resultado "remisión" y "curación" de la misma.

Existen varios tratamientos aprobados para la DM1 y DM2 como trasplante de páncreas, de islotes del páncreas, inmunomodulación, cirugía bariátrica/metabólica; que tienen intención curativa o que son los medios para una posible curación. Sin embargo, la definición de la remisión o curación de la diabetes no es tan sencillo como puede parecer.

La diabetes se caracteriza por la hiperglucemia que existe de forma sostenida y puede ser afectada durante un corto período de tiempo por el tratamiento diario o eventos (medicamentos, la dieta, la actividad física, enfermedades intercurrentes) y la hiperglucemia puede volver a presentarse a falta de éstos.

La distinción entre el éxito del tratamiento y la curación es borrosa en el caso de la diabetes. Comprensiblemente la mejora de la glucemia a rangos normales debe ser parte de la definición de la remisión o curación. Las medidas glucémicas debajo de los puntos de corte para diagnosticar la diabetes pueden ocurrir con medicamentos en curso (por ejemplo, fármacos hipoglucemiantes, medicamentos inmunosupresores después de un trasplante), cambios de estilo de vida, antecedentes de cirugía bariátrica/metabólica, o procedimientos en curso (como reemplazos repetidos de dispositivos endoluminales).

Por lo tanto, es importante definir los términos remisión o curación para todos los pacientes con medidas de glucemia normales.

El grupo de expertos en endocrinología pediátrica y de adultos, educación en diabetes, trasplantes, metabolismo, cirugía bariátrica/metabólica y hematología-oncología, consideraron que esa enfermedad crónica puede ser curada. Sin embargo, se preguntaron si las definiciones de su manejo cuando hay remisión o curación, las metas del manejo de las comorbilidades y su reversión a ser paciente sin diabetes si alguien es "curado", y si el cuidado de las complicaciones diabéticas deben de seguir en el paciente "curado".

Consideraron que para una enfermedad crónica como la diabetes, es más exacto usar el término remisión que curación, ya que los tratamientos actuales o futuros para la DM1 y DM2, pueden dejar al paciente con el riesgo de una recaída por alteraciones fisiopatológicas subyacentes y/o predisposición genética.

Sin embargo, la terminología como "remisión prolongada" es, probablemente, menos satisfactoria para los pacientes que el uso del término "curación", que es más esperanzador y definitivo después de transcurrido un cierto período de tiempo. Además, si la curación significa la remisión que dura para toda la vida, entonces, por definición, un paciente podría no ser considerado curado en vida. Por lo tanto, puede tener sentido operacional a considerar que la remisión prolongada de la diabetes, es esencialmente equivalente a la curación.

Esto es análogo a ciertos cánceres, donde la curación se define como la remisión completa con duración suficiente donde el futuro riesgo de recurrencia pueda ser muy bajo.

Los autores acordaron las siguientes definiciones, que son los mismos para la diabetes tipo 1 y 2:

La remisión se define como el logro de la glucemia por debajo del rango diabético en ausencia de activos farmacológicos (medicamentos anti-hiperglucémicos) o (procedimientos quirúrgicos en curso tales como reemplazos repetidos de dispositivos endoluminales). Una remisión puede ser caracterizada como parcial o completa.

La remisión parcial es la hiperglucemia debajo de los umbrales de diagnóstico (Los puntos de corte de la HbA1c y glucemia plasmática en ayunas son acordes a los establecidos en la Standards of Medical Care in diabetes 2014 (83)) (HbA1c no diagnóstica de diabetes [$<6.5\%$], glucosa plasmática en ayunas 100–125 mg/dL [$5.6\text{--}6.9\text{ mmol/l}$]) con al menos un año de duración y sin tratamiento farmacológico activo o procedimientos en curso.

La remisión completa se caracteriza por niveles normales de glucemia (HbA1c en rangos normales, glucosa en ayunas <100 mg/dL [5.6 mmol/l]) de al menos un año de duración sin tratamiento farmacológico activo o procedimientos en curso.

La remisión prolongada que puede ser considerada la **curación** debe cumplir con los criterios de remisión completa por al menos 5 años de duración. El período de 5 años fue elegido arbitrariamente, ya que no existen datos actuales que indican la probabilidad de recaída durante algún período de tiempo desde el inicio de la normoglucemia. Se reconoce que el riesgo de probable recaída sigue siendo mayor debido a las características individuales del paciente.

Además de la hiperglucemia, la diabetes se caracteriza por complicaciones específicas (micro- o macro-vasculares). Por lo tanto, si un paciente está en remisión de la diabetes, ¿Todavía requiere metas de tratamiento específicas de la diabetes y los protocolos de detección?, y si es así, ¿Por cuánto tiempo?

El grupo de consenso considera ambas cuestiones a ser una función del riesgo en el tiempo. Para la enfermedad cardiovascular, la mejoría que la diabetes imparte es poco probable que sea modificado de forma rápida, sobre todo si los factores de riesgo coexistentes habituales siguen presentes. Por complicaciones específicas de la diabetes como la retinopatía, el riesgo de complicaciones es probable que disminuya significativamente con la normoglucemia, mientras que las complicaciones ya establecidas probablemente necesitarán monitorización continua indefinidamente.

Brethauer y cols (428) en 2013, realizaron una revisión de los efectos a largo plazo de la cirugía bariátrica sobre la diabetes tipo 2, la remisión y los factores de riesgo metabólicos. Siguió a 217 pacientes con DM2 por 5 años tras cirugía bariátrica. Los procedimientos quirúrgicos incluidos fueron BGYR (n = 162, 75%, en todos excepto 4), banda gástrica ajustable laparoscópica (n = 32, 15%), y la gastrectomía en manga laparoscópica (n = 23, 10%). Los pacientes con bypass gástrico eran más jóvenes ($p < 0,001$) y con una duración más corta de la DM2 que BGAL o pacientes con LSG ($p = 0,004$). La remisión a largo plazo y la tasa de remisión completa de la DM2 fue 47% y 24% respectivamente.

Estos resultados fueron obtenidos en base a los criterios de la ADA descritos previamente, pero modificados y le agregaron nuevos parámetros:

La remisión completa se obtiene con medidas normales del metabolismo de la glucosa (HbA1c <6%, glucemia en ayuno <100 mg/dL) por al menos un año con ausencia de medicación antidiabética.

La remisión parcial consiste en hiperglucemia prediabética (HbA1c 6% - 6,4%, glucemia en ayuno de 100-125 mg/dL) durante 1 año en ausencia de medicación antidiabética.

La mejoría se consigue con una reducción significativa de HbA1c (por >1%) o glucemia plasmática en ayuno (por >25 mg/dL) o la reducción en HbA1c y glucemia plasmática en ayuno acompañado de una disminución en la medicación antidiabética (al discontinuar insulina o 1 agente antidiabético oral, o reducción en la dosis media) con una duración mínima de 1 año.

Sin cambios en la enfermedad, es la ausencia de remisión o mejora como se describe anteriormente.

La recurrencia es cuando la glucemia plasmática en ayuno o HbA1c en el rango diabético (≥ 126 mg/dL y $\geq 6.5\%$, respectivamente) o la necesidad de medicación antidiabética después de la remisión completa o parcial inicial.

Un estudio prospectivo reciente de Adams y cols (429) informó los resultados a 6 años de 418 pacientes que fueron sometidos a BGYR y comparó los resultados con 2 grupos no quirúrgicos. Entre 2 años y 6 años después de la cirugía, la media de pérdida de peso total en el grupo quirúrgico pasó de 35% a 28% y la remisión de la diabetes pasó de 75% a 62% [93 pacientes (22%) del grupo quirúrgico era diabética al inicio del estudio]. A pesar de que el 7% recuperó peso en el tiempo y algunos tuvieron recurrencia de la DM2, estos resultados fueron significativamente mejores que los grupos de control no quirúrgicos.

El estudio prospectivo, controlado Swedish Obese Subjects sometió a cirugía gástrica y al mismo tiempo trató convencionalmente al grupo control de obesos durante 10 años (1,703 pacientes). Los resultados presentaron una tasa de remisión de la diabetes a 2 años de 72% y se redujo a 36% a los 10 años. A pesar de esta tasa de recurrencia del 50% de la diabetes en el grupo de cirugía, tuvo reducciones significativas en los eventos macro-vasculares generales (430).

Desde que Pories y cols (281) describieron la remisión de la DM2 después de BGYR en pacientes con obesidad mórbida, otros grupos han comprobado los beneficios de los procedimientos bariátricos laparoscópicos comúnmente realizados en DM2. Por lo tanto, los investigadores han llegado a ser cada vez más interesados en los mecanismos que conducen a estos resultados clínicos y la durabilidad de estos efectos. La aparición de una gran cantidad de literatura que apoya el tratamiento quirúrgico de la diabetes ha llevado a la Federación Internacional de Diabetes y la ADA para reconocer la cirugía bariátrica como una opción de tratamiento eficaz para los pacientes obesos con diabetes tipo 2.

1.10. Calidad de vida

Es un concepto que ha sido desarrollado a través de las últimas tres décadas en respuesta a la necesidad de medir la sensación del paciente de bienestar, y cómo se relaciona con la enfermedad y su tratamiento (431). La calidad de vida es afectada por las características intrínsecas de cada individuo incluyendo creencias, experiencias previas y sus expectativas (432).

La calidad de vida es definida por la OMS como "La percepción que tiene el individuo de su situación de vida dentro del contexto cultural y de valores en los que vive, en relación con sus objetivos, expectativas e intereses" (433).

Es un concepto multidimensional que incluye el estilo de vida, la vivienda, la satisfacción en la escuela y en el empleo, así como la situación económica. Es por ello que la calidad de vida se conceptualiza de acuerdo a un sistema de valores, estándares o perspectivas que varían de persona a persona, de grupo a grupo y de lugar a lugar. Así, la calidad de vida consiste en la sensación de bienestar que puede ser experimentada por las personas y que presenta la suma de sensaciones subjetivas y personales del "sentirse bien" (434).

También, al hablar de calidad de vida, se refiere a un concepto que hace alusión a varios niveles de la generalidad, desde el bienestar social o comunitario hasta ciertos aspectos específicos de carácter individual o grupal. Por lo tanto, la calidad de vida tiene diferentes definiciones, desde el aspecto filosófico y político hasta el relacionado a la salud.

La calidad de vida relacionada a la salud, incorpora lo que percibe el paciente dentro de la evaluación de los resultados en salud (432). Clínicos e investigadores están aumentando sus mediciones de calidad de vida para describir las necesidades y los problemas de sus pacientes, y de este modo tener una evaluación completa del impacto de sus intervenciones (435).

Como la enfermedad y su tratamiento pueden afectar el bienestar psicológico, social y económico de las personas, así como su integridad biológica, se puede tratar de entender a la calidad de vida en salud desde cada uno de esos dominios. De esta forma, la mejoría de la calidad de vida en los pacientes puede lograrse ya sea curando la enfermedad o mejorando los peores síntomas por un período largo o evitando daños ya sea por errores de los profesionales de la salud o por la presencia de efectos secundarios a los fármacos.

La evaluación de la calidad de vida sirve de apoyo para la toma de decisiones en el tratamiento de los pacientes al poder evaluar el potencial beneficio de los nuevos tratamientos o de tratamientos de experimentación de una manera subjetiva,

referido por el propio paciente en lugar de evaluarlo por mediciones de laboratorios o estudios de otro tipo. Otra aplicabilidad de medir la calidad de vida en la salud es para poder establecer un pronóstico. Es bien conocido que los pacientes que inician un nuevo tratamiento y se perciben con una mejor calidad de vida tienen grandes posibilidades de tener un mejor desenlace en comparación con aquellas personas que no tienen esa percepción. Es así que la calidad de vida relacionada con la salud puede ser el reflejo de los riesgos y beneficios de nuevos tratamientos así como del impacto de la enfermedad y de su tratamiento sobre el individuo.

1.10.1. Calidad de vida tras cirugía bariátrica

Cuando se describen los efectos tras cirugía bariátrica es necesario evaluar los cambios en la calidad de vida, ya que los pacientes tienen varias influencias en el aspecto físico, mental, social y de salud.

Para realizar una adecuada evaluación, es indispensable aplicar un test adecuado al tipo de pacientes que tenemos. Existen en el mercado diferentes tipos de cuestionarios que buscan calificar la calidad de vida ante diferentes enfermedades (436).

Rubin y cols (437) han observado en una extensa revisión sobre "Calidad de vida y diabetes", que la población diabética tiene peor calidad de vida que la población sana, aunque esta es mejor que la que presentan enfermos con otras patologías crónicas (artritis, problemas cardíacos, epilepsia, etc.). Dicha percepción era atribuida básicamente a tres tipos de factores: factores relacionados con la enfermedad, psico-sociales y socio-demográficos.

Entre los factores relacionados con la enfermedad, la presencia de complicaciones es el principal determinante de la calidad de vida. La presencia de dos o más complicaciones relacionadas con la diabetes es asociada a un empeoramiento en la calidad de vida de los pacientes diabéticos.

Por otro lado, un buen control metabólico mejora la calidad de vida relacionada con la salud ya que disminuye la presencia de síntomas agudos, y previene la aparición de complicaciones a largo plazo. Diversos estudios (437-440) han mostrado asociación entre calidad de vida y niveles de HbA1c. Unos niveles de HbA1c óptimos (HbA1c <7%) mejoran los síntomas a corto plazo, la calidad de vida y el bienestar percibido (441).

La calidad de vida de la población diabética también parece estar afectada por factores de tipo psicosocial como son el soporte social, el estilo de vida autónomo, o el tipo de personalidad. En el caso de los diabéticos que trabajan fuera de casa, es muy importante la interacción con el medio laboral.

Algunas investigaciones muestran una mejor adaptación a la enfermedad y al tratamiento en aquellos diabéticos que presentan una mayor cohesión con los compañeros de trabajo y un adecuado soporte por parte de los jefes (442).

También se ha observado que diversas características sociodemográficas de las personas diabéticas intervienen en el estado funcional y la percepción de bienestar. Así, las personas mayores, con un estatus socioeconómico bajo, o que están solteras o divorciadas, presentan peores respuestas en los cuestionarios de calidad de vida percibida (437).

Así pues, parece lógico afirmar que la calidad de vida de la población diabética puede mejorar mediante la adopción de intervenciones que favorezcan un mejor control metabólico, la adecuación de las pautas terapéuticas, el desarrollo de programas de educación sanitaria y el asesoramiento psicológico que facilite estilos de vida autónomos.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los cambios gastro-intestinales realizados mediante Bypass Gástrico de Una Anastomosis a medida (BAGUA) provocan una nueva homeostasis de la glucosa que da lugar a una resolución o mejoría de la Diabetes Mellitus tipo 2 y mejoría en la diabetes tipo 1, en pacientes con IMC 24-34.

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Principales:

1. Evaluar el control glucémico (Niveles de glucemia y HbA1c) tras BAGUA a medida en pacientes con DM1 y DM2.
2. Evaluar los cambios en las necesidades de tratamiento médico para el control glucémico después de la cirugía en pacientes con DM1 y DM2.
3. Evaluar el control y / o remisión del Síndrome Metabólico tras la cirugía en pacientes con DM1 y DM2.
4. Evaluar la necesidad de tratamiento médico para el control de dislipemia pre- y postoperatoria.
5. Analizar las características preoperatorias de ambos grupos de pacientes para determinar si hay valores predictivos sobre el pronóstico de la cirugía en pacientes con DM1 y DM2.
6. Establecer el porcentaje de pacientes diabéticos (DM1 y DM2) operados que alcanzaron la remisión / mejoría / curación de la enfermedad según los criterios internacionales.
7. Analizar la evolución de las complicaciones relacionadas con la diabetes tras la cirugía.

Secundarios:

1. Evaluación de las complicaciones perioperatorias y a largo plazo de la cirugía.
2. Evaluación de los efectos secundarios de la cirugía.
3. Evaluar la calidad de vida y satisfacción de los pacientes tras cirugía.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Pacientes

4.1.1. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión utilizados para este estudio han sido los siguientes:

- Pacientes con diabetes tipo 1 y 2 con Índice de Masa Corporal de 24 a 34.
- Pacientes con edad de 18 años en adelante.
- Cualquier patología acompañante que no sea contraindicación absoluta.
- Pacientes sometidos a Bypass Gástrico de Una Anastomosis a medida (BAGUA).
- Haber completado el Programa de Seguimiento (PS) al 100%. Este programa consta de 5 citas, incluyendo la valoración preoperatoria. Las 4 citas posteriores se produjeron a los 30 días, 3, 6 y 12 meses, respectivamente, desde la fecha de la cirugía.
- Pacientes con tratamiento antidiabético insulino y no insulino dependiente.

Los criterios de exclusión que se utilizaron siguieron las siguientes normas:

- Pacientes que no otorguen su consentimiento.
- Ausencia a alguna de las citas establecidas en el Programa de Seguimiento (PSI). Además, aquellos pacientes que retrasaron su cita +/- 5 días, con respecto a lo establecido, también quedaron excluidos del estudio.
- Cirugía bariátrica previa o diferente al BAGUA a medida.
- Fallecimiento del paciente por causas ajenas a la intervención.
- Pacientes que no acudieran a su seguimiento ya establecido.

4.1.2. Tamaño de la muestra

Este estudio se ha llevado a cabo con la información de 93 pacientes, sometidos a cirugía de diabetes tipo BAGUA a medida llevadas a cabo entre el año 2008 y el 2015, y con Índices de Masa Corporal entre 24 a 34 kg/m².

Los pacientes operados con seguimiento completo y con seguimiento perdido se muestran en la tabla 17:

Tabla 17. Porcentaje de seguimiento de los pacientes operados del estudio.

Operados	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
Hombres (operados y con seguimiento)	57	49%
Mujeres (operadas y con seguimiento)	36	31%
Pacientes operados sin seguimiento	23	20%
Total	116	100%

Estos datos representan el total de los pacientes operados (116 pacientes).

En 23 pacientes (20%) no completaron seguimiento y no se incluyeron en el estudio, por lo que el universo final del estudio, tuvo la siguiente estructura que se muestra en la tabla 18:

Tabla 18. Características de los pacientes con seguimiento según el tipo de DM y género.

Pacientes Operados	Pacientes operados con DM1	Pacientes operados con DM2
Hombres (operados y con seguimiento)	9 (69%)	48 (60%)
Mujeres (operadas y con seguimiento)	4 (31%)	32 (40%)
Total	13 (100%)	80 (100%)

Estos datos representan el total de los pacientes estudiados, los cuales fueron 13 con DM1 y 80 con DM2.

De esta forma, el estudio se realizó en 93 pacientes en total, de los cuales es importante mostrar cómo se dividieron según su IMC y género como se muestra en la tabla 19:

Tabla 19. Género de los pacientes según IMC y tipo de DM.

Rango de IMC	Género			
	DM1		DM2	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
IMC 18-24	2 (2%)	0	3 (3%)	0
IMC 25-29	2 (2%)	4 (4%)	13 (15%)	4 (4%)
IMC 30-34	5 (6%)	0	32 (34%)	28 (30%)
Total	9 (10%)	4 (4%)	48 (52%)	32 (34%)

Estos datos representan los 93 pacientes divididos según los rangos de IMC, tipo de DM y género.

En la figura 5, se observa la frecuencia de los pacientes por rango de IMC preoperatorio según el tipo de DM.

En el IMC 18-24 el 15% fueron pacientes con DM1 y solo el 3% de DM2. En el rango de IMC 25-29, el 46% fueron pacientes con DM1 y el 6% de DM2. En el IMC 30-34 el 38% fueron DM1 y el 91% DM2.

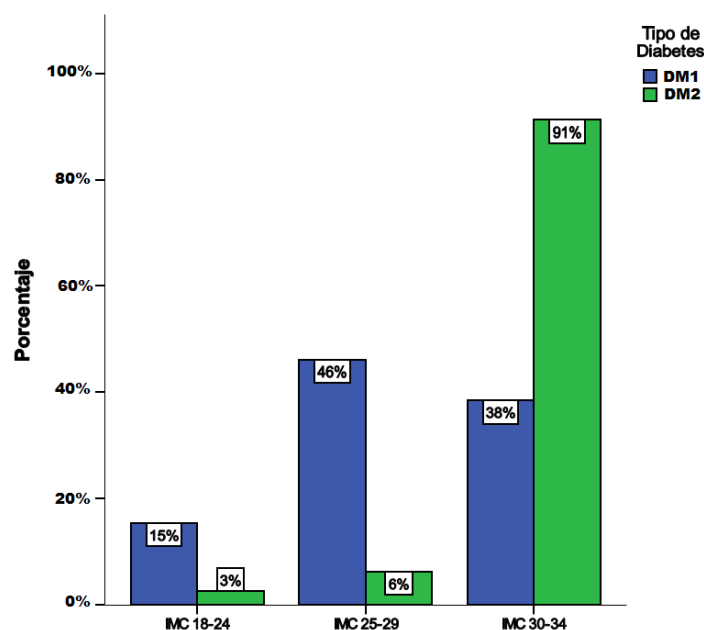


Figura 5. Porcentaje de pacientes por rango de IMC según el tipo de diabetes.

En cuanto a los rangos de edad según el rango de IMC preoperatorio dentro de los tipos de DM se observan en la figura 6.

En el rango de IMC 18-24, encontramos pacientes en los rangos de edad 20-29 y mayores de 70 años. En los DM2 pacientes en los rangos de 40-49 y 50-59, todos en un 50% de ellos.

En el rango de IMC 25-29, no existen pacientes de 20 a 29 años de edad, la mayoría se concentra en los rangos 50-59 y 60-69 desde un 20 a un 40%. El resto se localiza en los demás rangos de edad.

En el rango de IMC 30-34, los tres primeros rangos de edad (20-29, 30-39 y 40-49) concentran en su mayoría a pacientes con DM1, y por el contrario, a partir de los 50 años encontramos solo a pacientes con DM2.

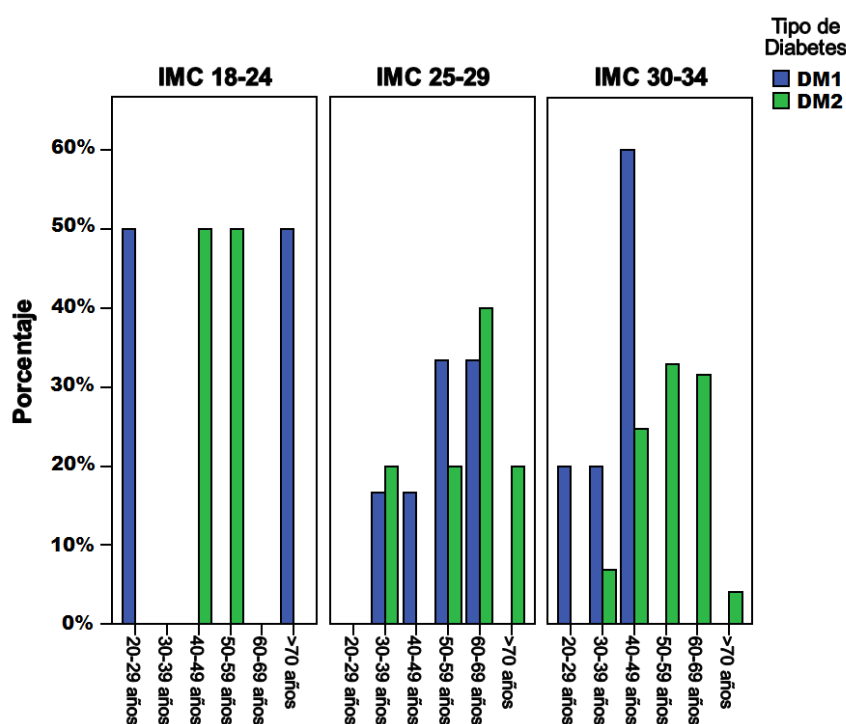


Figura 6. Porcentaje de pacientes según los rangos de edad y de IMC preoperatorio en DM1 y DM2.

4.1.3. Características de los pacientes incluidos

Los pacientes con DM1 se muestran en las tablas 20 a 22, y los pacientes con DM2 en las tablas 23 a 25:

1) Diabéticos tipo 1 con IMC 24

Tabla 20. Características preoperatorias de los pacientes diabéticos tipo 1 con IMC 24 (ordenados por IMC).

Paciente	Género	Edad	Estatura	Peso	IMC
1	H	76	1,75	73	24
2	H	17	1,74	74	24

2) Diabéticos tipo 1 con IMC 25-29

Tabla 21. Características preoperatorias de los pacientes diabéticos tipo 1 con IMC 25-29 (ordenados por IMC).

Paciente	Género	Edad	Estatura	Peso	IMC
3	M	55	1,53	62	26
4	H	40	1,72	79	27
5	M	61	1,64	72	27
6	M	53	1,62	72	27
7	M	50	1,60	73	29
8	H	65	1,75	88	29

3) Diabéticos tipo 1 con IMC 30-34

Tabla 22. Características preoperatorias de los pacientes diabéticos tipo 1 con IMC 30-34 (ordenados por IMC).

Paciente	Género	Edad	Estatura	Peso	IMC
9	H	46	1,71	91	31
10	H	42	1,74	98	32
11	H	44	1,70	94	33
12	H	30	1,80	107	33
13	H	40	1,88	120	34

4) Diabéticos tipo 2 con IMC 24

Tabla 23. Características preoperatorias de los pacientes diabéticos tipo 2 con IMC 24 (ordenados por IMC).

Paciente	Género	Edad	Estatura	Peso	IMC
1	H	58	1,69	68	24
2	H	64	1,75	74	24
3	H	58	1,69	68	24

5) Diabéticos tipo 2 con IMC 25-29

Tabla 24. Características preoperatorias de los pacientes diabéticos tipo 2 con IMC 25-29 (ordenados por IMC).

Paciente	Género	Edad	Estatura	Peso	IMC
4	H	65	1,73	75	25
5	H	66	1,79	82	26
6	H	61	1,60	69	27
7	H	65	1,70	77	27
8	M	56	1,62	70	27
9	H	63	1,73	85	28
10	M	63	1,66	78	28
11	H	40	1,67	78	28
12	H	66	1,60	72	28
13	H	50	1,74	85	28
14	H	47	1,76	88	28
80	H	70	1,74	84	28
15	H	49	1,66	80	29
16	H	55	1,85	100	29
17	M	68	1,53	68	29
18	H	57	1,74	87	29
19	M	62	1,45	60	29

6) Diabéticos tipo 2 con IMC 30-34

Tabla 25. Características preoperatorias de los pacientes diabéticos tipo 2 con IMC 30-34 (ordenados por IMC).

Paciente	Género	Edad	Estatura	Peso	IMC
20	H	55	1,73	90	30
21	M	62	1,64	80	30
22	H	37	1,74	92	30
23	M	68	1,52	70	30

24	H	65	1,80	98	30
25	H	64	1,70	86	30
26	H	62	1,77	93	30
27	H	70	1,74	94	31
28	M	42	1,60	80	31
29	M	64	1,61	80	31
30	H	54	1,68	87	31
31	H	51	1,86	107	31
32	H	60	1,76	96	31
33	M	44	1,62	82	31
34	H	43	1,81	100	31
53	H	55	1,73	94	31
35	M	42	1,61	80	31
36	H	45	1,80	104	32
37	H	56	1,70	92	32
38	M	57	1,57	80	32
39	H	78	1,68	90	32
40	H	34	1,80	104	32
41	M	58	1,57	78	32
42	H	54	1,62	85	32
43	H	48	1,82	111	32
44	H	43	1,62	84	32
45	H	52	1,71	95	32
46	M	54	1,59	82	32
47	M	53	1,56	78	32
48	H	60	1,86	112	32
49	M	63	1,59	80	32
50	M	47	1,64	90	33
51	H	42	1,74	99	33
52	H	59	1,66	90	33
54	H	64	1,71	96	33
55	H	55	1,75	101	33
56	H	68	1,77	104	33
57	M	55	1,56	80	33
58	M	44	1,55	80	33
59	M	48	1,65	91	33
60	M	31	1,62	86	33
61	H	48	1,67	92	33
62	M	46	1,60	87	34
63	M	49	1,52	78	34
64	M	55	1,65	90	34
65	H	49	1,73	101	34
66	H	72	1,66	93	34
67	M	61	1,61	87	34
68	H	56	1,71	99	34
69	H	55	1,68	95	34
70	H	65	1,72	100	34

71	M	60	1,45	71	34
72	M	53	1,60	86	34
73	M	41	1,60	87	34
74	M	42	1,63	89	34
75	M	69	1,58	85	34
76	M	33	1,80	111	34
77	M	40	1,58	85	34
78	H	59	1,78	109	34
79	M	38	1,80	110	34

4.2. Métodos

4.2.1. Diseño del estudio

Es un estudio de tipo prospectivo. La distribución de los pacientes se realizó en base al tipo de Diabetes Mellitus e Índice de Masa Corporal. En función de estos criterios, los pacientes pertenecen a un determinado grupo de diabetes agrupándolos según su IMC pero realizándoles los mismos parámetros de medición, seguimiento y análisis de ambas poblaciones.

La toma de los exámenes analíticos de laboratorio se realizó en 2 tiempos: en la primera cita preoperatoria y en la última revisión de los pacientes tras cirugía.

4.2.2. Variables del Estudio

4.2.2.1. Historia clínica y exploración

Se recogieron datos en una historia clínica completa, interrogando aspectos relevantes identificación del paciente para el estudio como el género, edad, peso, talla, IMC, motivo de consulta, enfermedad actual, antecedentes médicos, quirúrgicos, gineco-obstétricos, hábitos, uso de medicamentos, alergias, antecedentes personales y familiares, consumo de drogas, frecuencia de consumo de alcohol y tabaco, tipo de DM, años de la evolución de la diabetes mellitus, tipo de tratamiento de la DM, complicaciones micro- y macro-vasculares asociadas a la presencia de DM, comorbilidades y su tratamiento, anamnesis y exploración por sistemas; así como la calidad de vida.

4.2.2.2. Pruebas complementarias

Los pacientes fueron sometidos a un estudio preoperatorio siguiendo las indicaciones de la Guía de Práctica Clínica (GPC) de la Asociación Europea de Cirugía Endoscópica (EAES) (443).

Este estudio consta de una analítica de sangre en la que se estudia los siguientes parámetros:

Hemograma completo con formula leucocitaria, grupo sanguíneo, glucosa, urea, Na, Cl, K, Ca, tiempos de coagulación y actividad de Protrombina; colesterol total, HDL, triglicéridos, fosfatasa alcalina, GOT, GPT, GGT, bilirrubina total, cortisol plasmático, hormonas tiroideas (TSH, T3 y T4), proteínas totales con proteinograma, hierro sérico, vitamina B12 y anticuerpos anti-Helicobacter Pylori.

Los estudios analíticos evaluados en este estudio fueron los siguientes y sus parámetros normales:

Glicemia	65-105 mg/dL
Hemoglobina glicosilada	4.3-6.1%
Colesterol total	130-220 mg/dL
Triglicéridos	40-160 mg/dL
Péptido C	0.8-4.2 ng/mL

Además se realizan estudios radiológicos como Rx A-P y lateral del tórax, tránsito esófago-gastro-intestinal y ecografía abdominal. Se realiza exploración cardiológica con Electrocardiograma (ECG) y pruebas de esfuerzo (si procede), pruebas funcionales respiratorias y estudio endoscópico (solo en casos seleccionados).

Se realizó la extracción de una muestra de sangre para el análisis de las variables bioquímicas estudiadas.

Posteriormente se realizaron analíticas de sangre al final del estudio y una entrevista telefónica con cada uno de los pacientes para obtener los datos finales.

En la tabla 26, se resumen las principales características preoperatorias de los pacientes estudiados:

Tabla 26. Características preoperatorias de los pacientes.

Características	Total de Pacientes (n=93)	DM1 (n=13)	DM2 (n=80)	P
Hombres, n (%)	57 (61)	9 (69)	48 (60)	
Edad, media \pm SD	54 \pm 11	48 \pm 15	55 \pm 10	0.096
IMC media \pm SD, kg/m ²	30,78 \pm 2,9	28,85 \pm 3,55	31,1 \pm 2,67	0.046*
Duración de la diabetes, media \pm SD (rango)	13 (1-40)	17 \pm 10 (5-37)	12 \pm 7 (1-40)	
Uso de ADO, n (%)	76 (49)	5 (38)	71 (89)	
Uso de insulina, n (%)	57 (61)	13 (100)	44 (55)	
Uso de ADO e Insulina, n (%)	42 (45)	5 (38)	36 (45)	
Uso de medicación antidiabética (media y rango)	2 (1-5)	2 (2-3)	2 (1-5)	0.303
Glucemia, media \pm SD (rango)	181 \pm 63 (42-302)	182 \pm 75 (46-284)	181 \pm 61 (84-302)	0.936
HbA1c, media \pm SD (rango)	8,2 \pm 1,6 (5-12)	8 \pm 1,3 (6-10)	8,3 \pm 1,7 (5-12)	0.452
Colesterol total, media \pm SD (rango)	186 \pm 81 (29-479)	141 \pm 54 (68-232)	194 \pm 81 (66-479)	0.006*
Triglicéridos, media \pm SD (rango)	205 \pm 243 (44-2324)	158 \pm 58 (44-231)	212 \pm 261 (58-2324)	0.120
Péptido C, media \pm SD (rango)	2,5 \pm 2 (0,0-10,5)	0,12 \pm 0,24 (0,0-0,88)	2,9 \pm 2 (0,4-11)	0.000*
Hipertensión arterial, n (%)	72 (77)	6 (46)	66 (83)	
Dislipidemia, n (%)	72 (77)	6 (46)	58 (72)	
Síndrome metabólico, n (%)	67 (72)	5 (38)	62 (78)	
Complicaciones cardiovasculares, n (%)	7 (8)	0	7 (9)	
Retinopatía, n (%)	18 (19)	4 (31)	14 (18)	
Neuropatía, n (%)	4 (4)	1 (8)	3 (4)	
Nefropatía, n (%)	12 (13)	2 (15)	10 (11)	
Insuficiencia circulatoria de miembros inferiores, n (%)	6 (7)	2 (15)	4 (5)	
Disfunción sexual, n (%)	15 (16)	2 (15)	13 (16)	

Estos datos representan la Media \pm Desviación Estándar, Rango y Porcentaje de las características preoperatorias de los pacientes según aplique. Resultado significativo si P <0.05 si aplica.

4.2.2.3. Calidad de vida

El test de calidad de vida aplicado a los pacientes en la primera consulta y al final del estudio fue el Moorehead-Ardelt II Questionnaire validado al Español en el 2009 (Anexo 1) (444).

El cuestionario Moorehead-Ardelt II (MA-II) es el instrumento más frecuentemente aplicado para evaluar la calidad de vida en pacientes de cirugía bariátrica.

Su validación se realizó en 591 pacientes de los diferentes países incluidos. Además de los datos demográficos y clínicos, los datos de la calidad de vida se recogieron mediante el cuestionario MA-II, el EuroQol-5D (EQ-5D), y el Short Form 36 Health Survey (SF-36). Se calcularon los parámetros estadísticos para contingencias (alfa de Cronbach), la construcción y la validez de criterios (r de Pearson), y la capacidad de respuesta (tamaños del efecto estandarizados) para cada versión de idioma.

En las diferentes lenguas, el alfa de Cronbach varió desde 0,817 hasta 0,885 para la MA-II. Estos valores fueron más altos que los obtenidos para el SF-36 (0,418 a 0,607). El MA-II fue bien correlacionado con el EQ-5D ($r = 0,662$) y 3 de los 8 dominios de salud del SF-36 (0,615, 0,548 y 0,569 para el funcionamiento físico, función física y la salud general, respectivamente). Hubo una correlación negativa entre la MA-II y el IMC ($r = -0,404$ para todos los pacientes), pero no se encontró ninguna correlación significativa con la edad.

Se realizó el interrogatorio de 6 preguntas donde tienen la opción de contestar con un número estimado de calificación del 1 al 10 de acuerdo a la experiencia del paciente. Posteriormente se realiza la sumatoria y se obtiene el resultado de la calidad de vida.

El test se realizó de manera pre y postoperatoria al final del estudio.

4.2.2.4. Bypass Gástrico de Una Anastomosis a medida (BAGUA)

La técnica quirúrgica consiste en un Bypass Gástrico por laparoscopia.

El Bypass Gástrico de Una Anastomosis a medida (BAGUA) (372,445) consiste en la construcción de un reservorio gástrico desde la unión gastroesofágica hasta el final de la curvatura menor gástrica en el nivel inferior de la cisura angularis. La línea de engrapado del reservorio gástrico se fija a aproximadamente 12 cm de la asa intestinal (primera capa del mecanismo anti-reflujo), y se anastomosa en una posición laterolateral en el borde mesentérico de un asa de intestino delgado a 100 cm (IMC 24-29), 120 cm (IMC 30-32), 150 cm (IMC 33-34) del ligamento de Treitz.

El mecanismo anti-reflujo se completa con la fijación del asa aferente al remanente gástrico y el asa eferente al antro.

El tamaño del reservorio gástrico depende del índice de masa corporal del paciente. En IMC 24-32 se calibra con una sonda flexible 36 French, mientras que en el IMC >33 se lleva a cabo con una sonda estrecha 36 French. Dejamos sistemáticamente un drenaje durante la 48h de la estancia hospitalaria.

La figura 7 muestra el resultado de la cirugía:

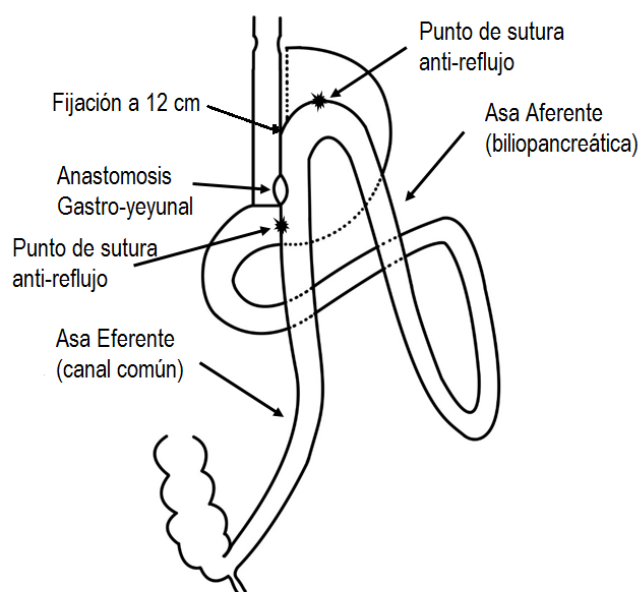


Figura 7. En el esquema se muestra la técnica descrita previamente tras BAGUA a medida.

Los criterios para decidir la longitud de intestino excluido y el reservorio gástrico se muestran en la tabla 27.

Tabla 27. Criterios para la realización del calibre del reservorio gástrico y longitud del intestino excluido de acuerdo a su IMC.

IMC	Reservorio Gástrico	Longitud de Intestino Excluido	Pérdida de peso estimado de los pacientes diabéticos
24-29	Sonda flexible 36 French	100 cm	10-15 kg
30-32		120 cm	15-20 kg
33-34	Sonda estrecha 36 French	150 cm	20-25 kg

Como se puede apreciar en la tabla anterior, el tamaño del reservorio gástrico depende del índice de masa corporal del paciente. En IMC 24-32 usamos una sonda flexible 36 French, mientras que en el IMC >33 se usa una sonda estrecha 36 French.

4.2.2.5. Seguimiento postoperatorio

Las siguientes fases del estudio tras el Bypass Gástrico de Una Anastomosis a medida fue el seguimiento postoperatorio de la evolución de la diabetes, comorbilidades, complicaciones de la DM, las variables analíticas y la calidad de vida, los cuales se realizaron en la primera cita y al final del estudio, como se aprecia en la siguiente figura 8

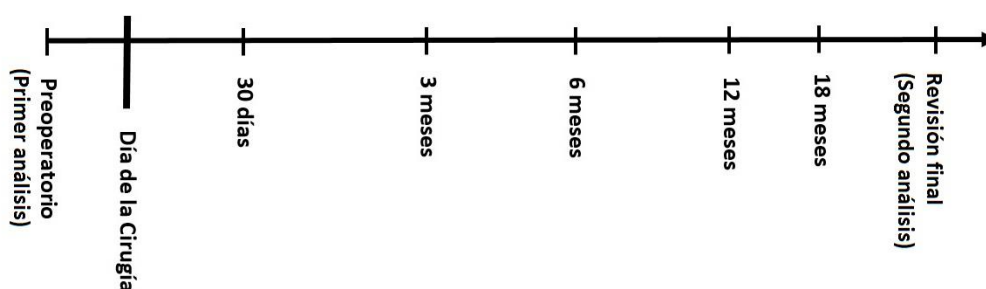


Figura 8. La línea esquematiza el tiempo que ha transcurrido entre la primera valoración (o primer análisis de este estudio) hasta el final (o segundo análisis del estudio). Las fechas intermedias fueron valoraciones realizadas por el cirujano, sin realizar analíticas de sangre.

4.2.2.6. Evaluación del estado del paciente en el momento actual

Para la conclusión de este estudio, se realizó una encuesta telefónica a cada uno de los pacientes, donde se recabaron datos como peso final, evolución de la diabetes mellitus y su tratamiento, evolución del síndrome metabólico y su tratamiento, evolución de las complicaciones relacionadas a la diabetes, analíticas postoperatorias correspondientes a los años de operado, evolución de síntomas y signos relacionados a la cirugía bariátrica y satisfacción de la cirugía (Figura 9).

TEST DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del paciente: _____ Teléfono _____

Fecha de cirugía BAGUA _____ Peso actual _____

¿Cuál era su tratamiento antidiabético... antes de la cirugía y el actual? ¿Qué dosis? _____

ANTES Oral _____

Insulina _____

- ACTUAL Oral _____

Insulina _____

- Hipoglucemias: _____ Preoperatorias _____ Postoperatorias _____

- Último nivel de:

Glucemia plasmática en ayunas _____ Colesterol total _____

Triglicéridos _____ Hemoglobina glicosilada _____ Ácido úrico _____

- Complicaciones de la DM preoperatorias

Cardiopatía _____ Retinopatía _____ Neurológicos _____

Nefrológicos _____ Vascular periféricos _____ Disfunción sexual _____

- Evolución de las complicaciones de la DM desde la cirugía: Mejoría o sin mejoría _____

¿Cuáles mejoraron? _____

- Síndrome Metabólico preoperatorio

¿Hipertensión arterial? _____ ¿Hipercolesterolemia? _____

¿Hipertrigliceridemia? _____ ¿Hiperuricemia o gota? _____

- Síndrome Metabólico postoperatorio

¿Hipertensión arterial? _____ ¿Hipercolesterolemia? _____

¿Hipertrigliceridemia? _____ ¿Hiperuricemia o gota? _____

- Evolución del tratamiento del Síndrome Metabólico

¿Se suspendió el tratamiento? _____ O reducción de la dosis _____

- Alteraciones nutricionales

¿Toma actualmente suplementos vitamínicos? _____ ¿Para qué? _____

¿De qué tipo? Fe, Mg, Complejo B, Calcio, etc. _____

- Síntomas digestivos

¿Tiene molestias gástricas o estomacales? _____ Consistencia de las heces _____

Reflujo biliar _____ Gases intestinales de olor distinto _____ Otros _____

- Satisfacción de la cirugía

¿Se volvería a operar? _____

Calidad de Vida preoperatoria y postoperatoria		
	Preoperatorio	Postoperatorio
1.-La mayoría de las veces se siente		
Muy mal (1) a muy bien (10)		
2.-La actividad física le divierte		
Poco (1) a mucho (10)		
3.-Sus relaciones sociales son satisfactorias		
Poco (1) a mucho (10)		
4.-Es capaz de trabajar actualmente		
No del todo (1) a mucho (10)		
5.-Tiene actividad sexual		
Poco (1) a mucho (10)		
6.-Su actitud hacia la comida es		
Vivo para comer (1) a cómo para vivir (10)		

Figura 9. Test de recolección de datos.

4.2.2.7. Criterios para evaluar los resultados tras BAGUA a medida

Remisión, mejoría o recurrencia de la Diabetes Mellitus tras BAGUA a medida.

Los criterios para determinar si hay remisión, mejoría o recurrencia de los pacientes diabéticos operados se describen ampliamente por la ADA (427) y por Brethauer y cols (428).

En cuanto a la HbA1c, la ADA lo describe con las cifras $<5,7$, $5,7-6,4$ y $\geq 6,5\%$. Sin embargo Brethauer y cols describe $<5,9$, $6-6,4$ y $\geq 6,5$. Como se puede apreciar, las cifras son un poco diferentes pero que tienen repercusión en los resultados finales.

Por lo tanto, ***los criterios de la ADA*** para determinar los diferentes tipos de remisión parcial, completa o prolongada se basan en la combinación de la glucemia sérica y la hemoglobina glicosilada en sus diferentes niveles:

Remisión Parcial:

- Hiperglucemia debajo de los umbrales de diagnóstico
- Al menos un año de duración
- Sin tratamiento farmacológico activo o procedimientos en curso

Remisión Completa

- Niveles normales de glucemia
- Al menos un año de duración
- Sin tratamiento farmacológico activo o procedimientos en curso

Remisión Prolongada

- Criterios de remisión completa por al menos 5 años de duración

Los criterios de Brethauer son los siguientes:

Remisión completa

-Medidas normales del metabolismo de la glucosa (HbA1c <6%, glucemia en ayuno <100 mg/dL) por al menos un año con ausencia de medicación antidiabética.

Remisión parcial

-Hiperglucemia prediabética (HbA1c 6% -6,4%, glucemia en ayuno de 100-125 mg/dL) durante 1 año con ausencia de medicación antidiabética.

Mejoría

-Reducción significativa de HbA1c (por >1%) o glucemia plasmática en ayuno (por >25 mg/dL) o reducción en HbA1c y glucemia plasmática en ayuno acompañado de una disminución en la medicación antidiabética (al discontinuar insulina o 1 agente antidiabético oral, o reducción en la dosis media) con una duración mínima de 1 año.

Sin cambios

-La ausencia de remisión o mejora como se describe anteriormente.

Recurrencia

-Glucemia plasmática en ayuno o HbA1c en el rango diabético (≥ 126 mg/dL y $\geq 6.5\%$, respectivamente) o la necesidad de medicación antidiabética después de la remisión completa o parcial inicial.

4.2.3. Estadísticos

Para el análisis descriptivo de los parámetros estudiados se han utilizado medidas de tendencia central como la media y la mediana. Como medidas de variabilidad la desviación típica.

Para contrastar las posibles diferencias significativas de dichos parámetros entre los diferentes grupos de estudio, se realizó la prueba T de Student de muestras independientes. Se ha considerado que existen diferencias significativas cuando el nivel de significación obtenido en las pruebas respectivas ha sido inferior al 5%.

Los datos obtenidos en el estudio han sido tratados mediante los programas Excel 2013 y SPSS (versión 22 para Windows, SPSS, Chicago IL).

4.2.4. Criterios éticos

La investigación no violó y estuvo de acuerdo con las recomendaciones contenidas en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, enmendada en la 52ª asamblea general mundial celebrada en Edimburgo, Escocia, en Octubre del 2004, que guía a los médicos en la investigación biomédica, donde participan seres humanos, y también con la conferencia general de la UNESCO con su Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos en Octubre de 2005, en la cual se compromete a respetar y aplicar los principios fundamentales de la bioética; en su artículo 3 referente a la dignidad humana y derechos humanos de los pacientes entrevistados. El artículo 4 referente al consentimiento del paciente, que debe ser expresado y la persona interesada podrá revocarlo en todo momento y por cualquier motivo, sin que esto entrañe para ella desventaja o perjuicio alguno.

Se informó a los participantes de los objetivos y procedimientos del estudio y firmaron un consentimiento informado. Como protocolo común a todos los estudios se tomaron precauciones para garantizar la seguridad de los sujetos participantes de acuerdo a las normas ya establecidas en los procedimientos quirúrgicos.

5. RESULTADOS

5.1. Situación de los pacientes antes de la cirugía

En la tabla 27 se muestran los datos preoperatorios, que fueron comparados con los resultados finales tras cirugía en este apartado.

Edad

La edad de los pacientes con DM1 fue de 48 ± 15 años, y los de DM2 55 ± 10 años de edad.

5.2. Evolución de la pérdida de peso tras BAGUA a medida en pacientes diabéticos IMC 24-34: diferencias entre DM1 y DM2

Como puede observarse en la tabla 28, los pacientes portadores de DM1 ($n=13$) presentaron menor peso antes de operarse a diferencia de los portadores de DM2 ($n=80$), sin embargo los DM1 perdieron más peso en el postoperatorio.

El rango de pérdida de peso entre ambos grupos de estudio no fue demasiado amplio, desde 5 a 7 kg, pero el resultado de pérdida de peso postoperatorio fue mayor en los DM1.

Cabe destacar que los pacientes con DM1, a pesar de que su IMC inicial osciló entre 24 a 34, presentan diferencias postoperatorias en referencia a los DM2 con el mismo IMC.

Al término del estudio, el porcentaje de peso perdido fue mayor en los pacientes con DM1 llegando a ser de hasta 22% a diferencia de los DM2 que perdieron 17%.

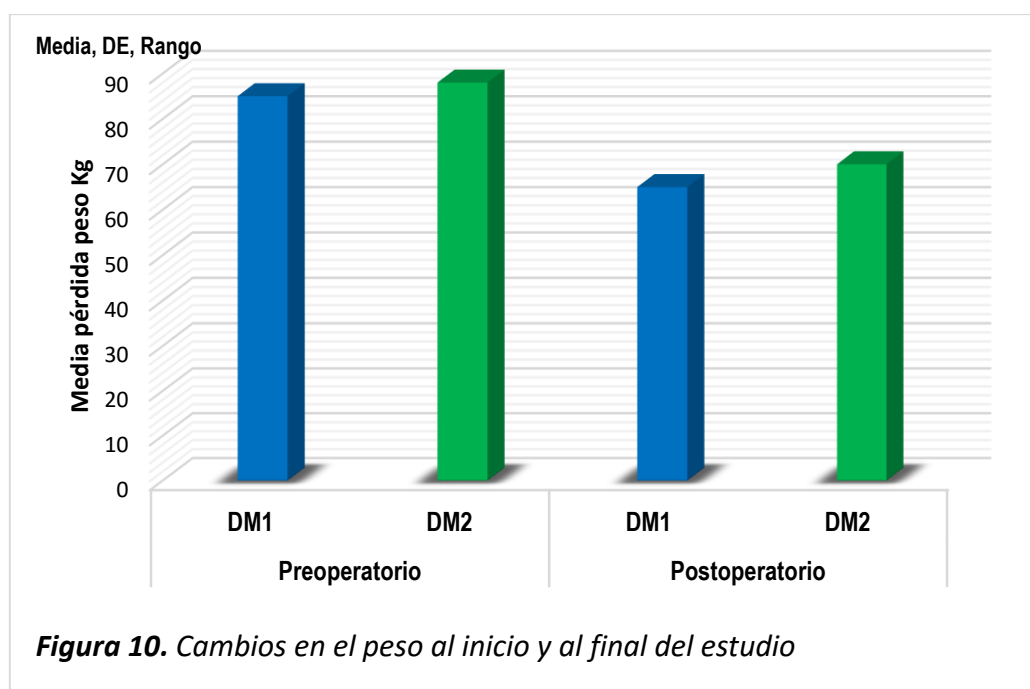
El IMC preoperatorio de los pacientes con DM1 fue de 29 ± 14 y el postoperatorio resultó de 22 ± 3 ($p=0.000^*$), y en DM2 fue de 31 ± 3 y el postoperatorio resultó de 25 ± 3 ($p=0.000^*$), mostrando que es importante la disminución de peso y que tiene ver con la regulación de la glucemia.

Tabla 28. Peso pre y postoperatorio de los pacientes con DM tipo 1 y 2: Media \pm Desviación Estándar y Rango.

Tipo de diabetes	n	Peso Kg			
		Preoperatorio	Postoperatorio	P	% Peso Perdido
DM1	13	85 \pm 17 (62-120)	65 \pm 12 (45-88)	0.002*	22%
DM2	80	88 \pm 12 (60-112)	70 \pm 11 (50-95)	0.000*	17%

Estos datos representan el peso pre y postoperatorio así como el porcentaje de peso perdido posterior a la cirugía, donde los DM1 presentaron mayor pérdida de peso hasta de 22%. Resultado significativo si $P < 0.05$.

Los datos de la tabla previa evidencian que los cambios en el peso no fueron severos y sea precia en la figura 10.



5.3. Cambios en los niveles de glucemia y HbA1c en pacientes con DM1 y DM2 tras BAGUA a medida

En la tabla 29, se muestran las características de los pacientes estudiados englobando el IMC, la glucemia y la HbA1c.

La glucemia de los pacientes con DM1 fue de 182 ± 75 mg/dL y en el postoperatorio resultó de 104 ± 25 mg/dL ($p=0.002^*$), y en DM2 fue de 181 ± 61 mg/dL y en el postoperatorio resultó de 110 ± 37 mg/dL ($p=0.000^*$).

En cuanto a la HbA1c, los pacientes con DM1 fue de $8 \pm 1,3\%$ y el postoperatorio resultó de $6,6 \pm 1\%$ ($p=0.009^*$), y en DM2 fue de $8,3 \pm 1,7\%$ y el postoperatorio resultó de $5,9 \pm 1,1\%$ ($p=0.000^*$).

Tabla 29: Características de los pacientes al final del periodo de seguimiento en comparación con el preoperatorio.

Características	DM1 (n=13)			DM2 (n=80)		
	Preoperatorio	Postoperatorio	P	Preoperatorio	Postoperatorio	P
IMC media \pm SD, kg/m ²	$29 \pm 3,55$ (23-34)	22 ± 3 (18-32)	0.000*	31 ± 3 (24-34)	25 ± 3 (18-33)	0.000*
Glucemia, media \pm SD (rango)	182 ± 75 (46-284)	104 ± 25 (51-140)	0.002*	181 ± 61 (84-302)	110 ± 37 (40-270)	0.000*
HbA1c, media \pm SD (rango)	$8 \pm 1,3$ (6-10)	$6,6 \pm 1$ (5-9,5)	0.009*	$8,3 \pm 1,7$ (5-12)	$5,9 \pm 1,1$ (4-9)	0.000*

Estos datos representan la media \pm desviación estándar y rango de las características pre y postoperatorias de los pacientes. Resultado significativo si $P < 0,05$.

Niveles de glucemia

El tiempo de seguimiento de los pacientes DM1 y DM2 operados fue hasta de 8 años, realizándoles analíticas en las citas establecidas. Los niveles de glucemia sérica tomada al final del estudio se muestran en la tabla 30.

El seguimiento de los pacientes se llevó a cabo con un máximo de 8 años. Los pacientes con DM1 presentaron una mejoría muy notable en sus niveles de glucemia, donde hasta el 46% de los pacientes alcanzaron ≤ 99 mg/dL, seguido del 38% que alcanzó rangos de 100 a 125 mg/dL. Solo el 16% de los pacientes mantuvieron cifras mayores de 126 mg/dL. Sin embargo, los niveles preoperatorios oscilaron entre 46 a 284 mg/dL (182 ± 75 mg/dL) de manera global, solo el 15% (2 pacientes) tenían cifras de hipoglucemia (46 y 49 mg/dL), un paciente con 100 a 125 mg/dL (1%) y el resto con cifras desde 160 a 284 mg/dL. Tras la cirugía, la cifra más alta presentada de glucemia fue de 140 mg/dL (104 ± 25).

Tabla 30. Frecuencia y porcentaje de pacientes con rangos de glucemia sérica según el tiempo de evolución postoperatorio en pacientes con DM1 (n=13).

Rangos de glucemia	Años postoperatorios					Total
	1	3	4	5	8	
≤99 mg/dL		2 (15%)	4 (31%)			6 (46%)
100 - 125 mg/dL		2 (15%)	2 (15%)	1 (8%)		5 (38%)
≥126 mg/dL	1 (8%)				1 (8%)	2 (16%)

En estos datos se muestra el porcentaje de pacientes operados según los años de operados y los rangos de glucemia al final del estudio.

Respecto a los pacientes con DM2, sus rangos preoperatorios fueron de 84 a 302 mg/dL (181 ± 61 mg/dL). De manera preoperatoria, las cifras de glucemia normales se presentaron en el 6%, en el rango de 100 a 125 mg/dL, solo el 19% de los pacientes y el 75% de ellos estaba en completo descontrol alcanzando cifras de hasta 302 mg/dL.

En la tabla 31 se muestran cifras donde el 12% de los pacientes, desde el primer año de la cirugía alcanzaron cifras de glucemia de ≤99 mg/dL, y a lo largo de los años se alcanzó hasta el 51% de los pacientes consiguieron tener cifras normales de glucemia. El 24% obtuvieron cifras de 100 a 125 mg/dL y el 25% arriba de esas cifras.

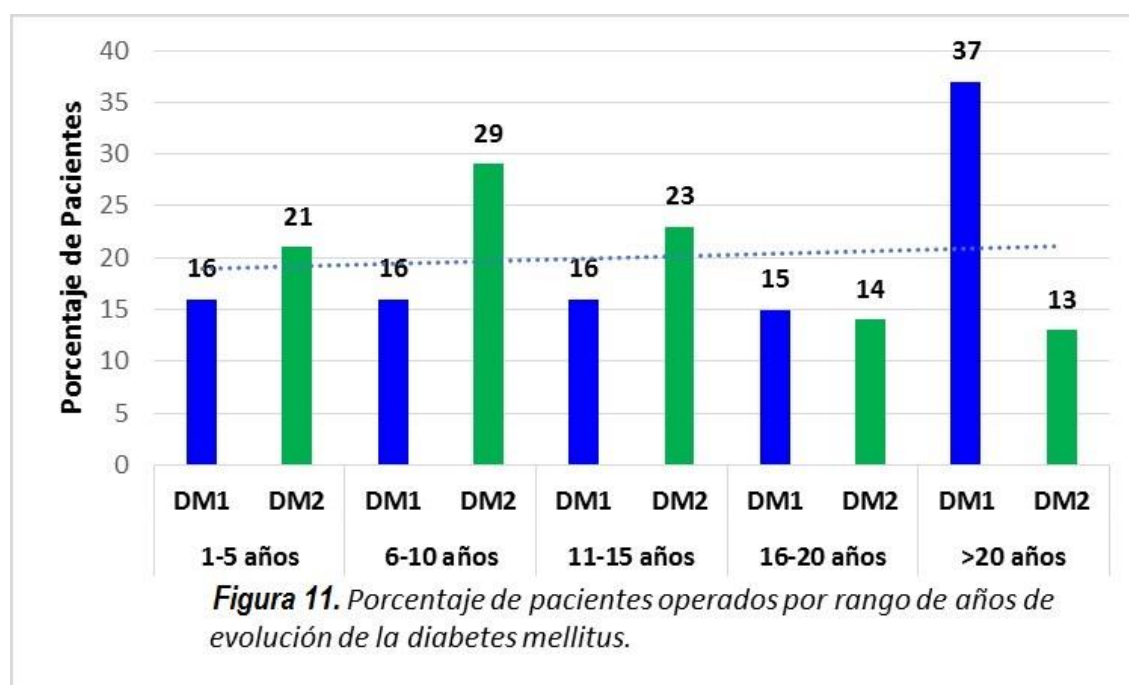
Tabla 31. Frecuencia y porcentaje de pacientes con rangos de glucemia sérica postoperatoria según el tiempo de evolución postoperatorio en pacientes con DM2 (n=80).

Rangos de glucemia	Años de postoperados n/%							Total
	1	2	3	4	5	6	8	
≤99 mg/dL	10 (12%)	7 (9%)	8 (10%)	7 (9%)	7 (9%)	2 (2%)		41 (51%)
100 - 125 mg/dL	4 (5%)	5 (6%)	4 (5%)	3 (4%)	2 (3%)	0	1 (1%)	19 (24%)
≥126 mg/dL	8 (10%)	1 (1%)	3 (4%)	3 (4%)	4 (5%)	1 (1%)		20 (25%)

En estos datos se muestra el porcentaje de pacientes operados según los años postoperatorios de la glucemia al final del estudio.

En la figura 11, se aprecia el porcentaje de pacientes según los rangos de años de evolución de la diabetes y según el tipo de DM.

Se puede observar que los pacientes que se operaron con más tiempo de evolución de la DM2 tenían de 6-10 años (29%), 11-15 años (23%) y 1-5 años (16%). En los pacientes con DM1, los pacientes que más se operaron fueron en el rango de >20 (37%), seguidos de 1-5, 6-10 y 11-15 años de evolución de la DM (16% cada rango).



Niveles de HbA1c según la ADA.

En las siguientes tablas 32 y 33, se realizó la distribución de los niveles de HbA1c de acuerdo a los criterios de la American Diabetes Association (427) para poder identificar a los pacientes que pudieran alcanzar la remisión parcial, remisión completa o remisión prolongada de acuerdo a sus criterios, cual se mostrará posteriormente.

En la tabla 32, los pacientes con DM1, a lo largo del seguimiento en los años de postoperados, la hemoglobina glicosilada demostrada menor fue de 5,7% en el 8% de los pacientes, y osciló entre 5,7 a 6,4% en el 46% de los pacientes, a diferencia de la preoperatoria donde tenían un rango de 6 a 10% ($8 \pm 1,3\%$) de manera global. Sin embargo, el 46% de los pacientes alcanzó cifras mayores de $\geq 6,5\%$ (hasta 7,2% y solo uno con 9,5%). De manera preoperatoria el rango fue de 6,2 a 10% ($8 \pm 1,3\%$) global, donde ningún paciente tenía cifras normales de HbA1c, y prácticamente el 100% de ellos tenían HbA1c mayor de 6,5%. Tras cirugía, las cifras alcanzadas fueron 5-9,5% ($6,6 \pm 1\%$).

Tabla 32. Rangos de hemoglobina glicosilada según la American Diabetes Association (ADA) según el tiempo de evolución postoperatorio en pacientes con DM1 (n=13).

Rangos de HbA1c	Años de postoperados n/%								Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	
<5,7%					1 (8%)				1 (8%)
5,7 - 6,4%			3 (23%)	2 (15%)				1 (8%)	6 (46%)
≥6,5%	1 (8%)		1 (8%)	4 (30%)					6 (46%)

En estos datos se muestra el porcentaje de pacientes operados según los años postoperatorios de HbA1c al final del estudio.

En la tabla 33, se muestran a los pacientes con DM2 a lo largo de los años tras la cirugía, donde se observa que al final del seguimiento a los 8 años, el 39% de los pacientes alcanzaron la normalidad de la hemoglobina glicosilada, lo cual inició desde el primer año posoperatorio.

El siguiente 37% de los pacientes alcanzó cifras de 5,7 a 6,4% y solo el 24% alcanzó cifras mayores de 6,5%, a diferencia de las cifras preoperatorias globales que oscilaban de 5 a 12% ($8,3 \pm 1,7\%$), donde el 83% de los pacientes presentaron HbA1c mayores de 6,5%, y ninguno alcanzó cifras normales.

Tabla 33. Rangos de hemoglobina glicosilada según la American Diabetes Association (ADA) según el tiempo de evolución postoperatorio en pacientes con DM2 (n=80).

Rangos de HbA1c	Años de postoperados n/%								Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	
<5,7%	4 (5%)	7 (9%)	6 (8%)	5 (6%)	6 (8%)	2 (3%)		1 (1%)	31 (39%)
5,7 - 6,4%	11 (13%)	5 (6%)	6 (8%)	5 (6%)	3 (4%)				30 (37%)
≥6,5%	7 (9%)	1 (1%)	3 (4%)	3 (4%)	4 (5%)	1 (1%)			19 (24%)

En estos datos se muestra el porcentaje de pacientes operados según los años postoperatorios de HbA1c al final del estudio.

Niveles de HbA1c según Brethauer y cols.

Según Brethauer y cols (428) elaboraron los criterios para evaluar los efectos metabólicos de la cirugía bariátrica en pacientes con diabetes mellitus y determinar si existe remisión parcial, completa, prolongada, mejoría recurrencia o sin cambios tras tratamiento quirúrgico, fue realizado en base a los criterios de la ADA.

En la siguiente en la tabla 34, los pacientes con DM1 presentan cambios en la distribución de pacientes de acuerdo a los diferentes niveles de HbA1c, alcanzándose aquí las cifras normales de HbA1c en el 16% (a diferencia de los criterios de la ADA [8%]). Los demás resultados se incrementan también en pacientes con mejoría en el rango de 6 a 6,4% de HbA1c en el 39% de los pacientes, quedando el 45% de ellos con cifras de HbA1c mayores de 6,5%.

Tabla 34. Rangos de hemoglobina glicosilada según Bretahuer y cols (Ann Surg. 2013) según el tiempo de evolución postoperatorio en pacientes con DM1 (n=13).

Rangos de HbA1c	Años de postoperados n/%					Total
	1	3	4	5	8	
<5,9%			1 (8%)	1 (8%)		2 (16%)
6 - 6,4%		3 (23%)	1 (8%)		1 (8%)	5 (39%)
≥6,5%	1 (8%)	1 (8%)	4 (31%)			6 (45%)

En estos datos se muestra el porcentaje de pacientes operados según los años postoperatorios de HbA1c al final del estudio.

En los pacientes con DM2, también se nota una diferencia significativa respecto a ambos criterios, con un incremento de hasta un 56% de pacientes con HbA1c dentro de parámetros normales, (a diferencia de los criterios de la ADA que alcanzan el 39% de los pacientes). Es importante destacar que los pacientes con HbA1c de 6-6,4% llegaron al 21% y el 23% de ellos tuvieron HbA1c mayor de 6,5% al final del seguimiento como se muestra en la tabla 35.

Tabla 35: Rangos de hemoglobina glicosilada según Bretahuer y cols (Ann Surg. 2013) según el tiempo de evolución postoperatorio en pacientes con DM2 (n=80).

Rangos de HbA1c	Años de postoperados n/%								Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	
<5,9%	9 (11%)	10 (13%)	8 (10%)	6 (8%)	8 (10%)	2 (3%)		1 (1%)	44 (56%)
6 - 6,4%	6 (8%)	2 (3%)	4 (5%)	4 (5%)	1 (1%)				17 (21%)
≥6,5%	7 (8%)	1 (1%)	3 (4%)	3 (4%)	4 (5%)	1 (1%)			19 (23%)

En estos datos se muestra el porcentaje de pacientes operados según los años postoperatorios de HbA1c al final del estudio.

5.4. Remisión, mejoría o recurrencia de la Diabetes Mellitus tras BAGUA a medida

En base a los criterios previos, se realizó la tabla 36 donde se clasifican los pacientes de acuerdo a cada apartado.

Tabla 36. Relación de pacientes (n/%) diabéticos tipo 1 y 2 con remisión parcial, completa o prolongada según los criterios de ADA (Diabetes Care, 2009) y Bretahuer (Ann Surg, 2013).

Criterios	Tipo de diabetes	Remisión Prolongada	Remisión Completa	Remisión Parcial	Mejoría	Sin cambio	Recurrencia
ADA	DM1	0	0	0			
	DM2	7 (9%)	19 (24%)	22 (28%)			
Brethauer y cols	DM1	0	0	0	13 (100%)	0	0
	DM2	9 (11%)	23 (29%)	12 (15%)	32 (40%)	0	4 (5%)

En estos datos se muestra el porcentaje de pacientes operados según los diversos criterios al final del estudio.

En el grupo de pacientes con DM1, según los criterios de la ADA no alcanzó ningún tipo de remisión, sin embargo los pacientes presentaron franca mejoría como se puede apreciar con los criterios de Brethauer, donde el 100% de los pacientes alcanzaron mejoría en cifras de glucemia plasmática en ayunas, la HbA1c y disminución franca de las dosis de insulina.

En cuanto a los diabéticos tipo 2, según los criterios de la ADA, la remisión prolongada se alcanzó en el 9%, y 11% según Brethauer.

El 24% obtuvo la remisión completa, y según Bretahuer el 29%. La Remisión parcial se alcanzó en el 28% y 15% (ADA y Brethauer respectivamente). El 100% de los DM1 y el 40% de los pacientes con DM2 y obtuvieron franca mejoría en los niveles de glucemia sérica, HbA1c y disminución o suspensión del tratamiento antidiabético. Solo el 5% de los pacientes presentaron recurrencia.

En general, según los criterios de la ADA, el 61% de nuestros pacientes alcanzaron la remisión, y según Brethauer y cols el 55%, pero el 40% alcanzó la mejoría.

5.5. Evolución de la hipoglucemia según el tipo de tratamiento médico preoperatorio y sus cambios tras cirugía

La presencia de hipoglucemia puede estar presente de manera preoperatoria con el uso de hipoglucemiantes orales e insulina.

En la tabla 37 se muestra a pacientes con DM1 de manera preoperatoria con el uso de ADO, el 31% de los pacientes presentaba cuadros de hipoglucemia, y tras cirugía el 75% de los pacientes llegó a presentar remisión de la misma. En cuanto al uso de insulina preoperatoria, el 69% de los pacientes llegó a presentar ese cuadro, y tras cirugía el 33% de ellos presento remisión de la hipoglucemia.

En los pacientes con DM2, el 20% de los pacientes que usaban ADO de forma preoperatoria llegó a tener hipoglucemias, y posterior al tratamiento quirúrgico, se presentó una remisión de 69% de esos cuadros. Respecto a la insulina usada preoperatoriamente, el 16% llegó a presentar hipoglucemia y tras cirugía la tasa de remisión fue del 61%.

Tabla 37. Evolución de la hipoglucemia en tratamiento médico preoperatorio y tras cirugía en los pacientes con DM1 y DM2 en estudio.

Tipo de Diabetes Mellitus	Tratamiento médico		Tras cirugía	
	ADO	Insulina	ADO	Insulina
			Remisión	Remisión
DM1 (n=13)	4 (31%)	9 (69%)	3/4 (75%)	3/9 (33%)
DM2 (n=80)	16 (20%)	13 (16%)	11/16 (69%)	8/13 (61%)

En estos datos se muestra el porcentaje de pacientes con tratamiento médico antes y después de la cirugía mostrando la evolución del mismo presentando el porcentaje de remisión de los pacientes según el tipo de DM.

5.6. Cambios en el tratamiento de DM tras BAGUA

En la tabla 38 se resumen de manera general los resultados encontrados en el estudio según el tipo de DM. En los DM1, el 38% de los pacientes usaba ADO de manera preoperatoria con una tasa de suspensión de esa medicación en 60%. En cuanto al uso de insulina el 100% de los pacientes los usaba antes de operarse lográndose una remisión del 8% tras cirugía. Cuando los pacientes utilizaban la combinación de ADO e insulina el 38% los usaba y tras cirugía el uso de ambos medicamentos remitió en 20%.

Es importante hacer notar, que en esta tabla solo se refleja el uso de medicación antidiabética preoperatoria, pero la verdadera importancia de este efecto es en la disminución de las dosis usadas y/o su suspensión, además del efecto que se ha observado sobre la glucemia y en la HbA1c como se ha demostrado en las tablas previas.

En los pacientes con DM2, la suspensión del tratamiento con ADO alcanzó el 66%, el uso de insulina se suspendió en el 95% y el uso mixto en 50%. Por lo tanto, el uso de medicación disminuyó al uso de 1 medicamento en ambos pacientes, solo en los pacientes con DM1 y en los DM2 que no se logró suspender la totalidad del tratamiento.

Tabla 38: Características de los pacientes al final del periodo de seguimiento en comparación con el preoperatorio.

Características	DM1 (n=13)			DM2 (n=80)		
	Preoperatorio	Postoperatorio	P	Preoperatorio	Postoperatorio	P
Uso de ADO, n (%)	5/13 (38)	3/5 (60)	0.000*	71/80 (89)	47/71 (66)	0.000*
Uso de insulina, n (%)	13/13 (100)	1/13 (8)	0.000*	44/80 (55)	42/44 (95)	0.000*
Uso de ADO e Insulina, n (%)	5/13 (38)	1/5 (20)	0.000*	36/80 (45)	18/36 (50)	0.000*
Uso de medicación antidiabética (media y rango)	2 (2-3)	1		2 (1-5)	1	

Estos datos representan la media \pm desviación estándar y rango de las características pre y postoperatorias de los pacientes. Resultado significativo si $P < 0,05$.

Lo cual nos lleva a la tabla 39 donde la comparación entre la medicación preoperatoria entre los tipos de DM no fue significativa, a diferencia de los resultados en la medicación postoperatoria en ambos grupos con $P = 0.000^*$.

Tabla 39. Comparación de la medicación preoperatoria y postoperatoria en los tipos de DM.

Tipo de medicación	P
Preoperatoria DM1 vs DM2	0.303
Postoperatoria DM1 vs DM2	0.000*

En estos datos se muestra el nivel de significancia del tipo de medicación postoperatoria comparativa entre los tipos de DM. Resultado significativo si $P < 0,05$.

Por lo que en la figura 11, se observan los cambios en la media de la medicación usada pre y postoperatoria al final del estudio.

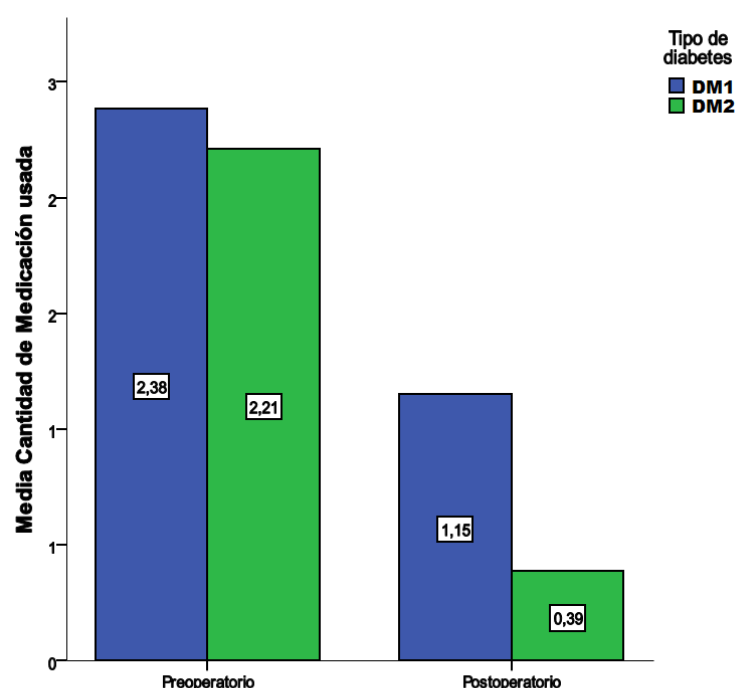


Figura 11. El gráfico muestra los cambios en la media de la medicación usada pre- y postoperatoria al final del estudio.

En los pacientes con DM1, el uso de ADO se suspendió en el 60% y la insulina en 8% de los pacientes.

En los DM2, el 89% tenían medicación oral antidiabética preoperatoria, la cual disminuyó a 34% que actualmente la consumen. En cuestión de la insulina, el 55% de los pacientes la usaban preoperatoriamente, y actualmente solo el 5% de ellos

continúan su uso (tabla 40). Esta disminución o suspensión de la medicación posterior a la cirugía, se ve directamente reflejada en las cifras de glucemia plasmática en ayunas y en la HbA1c.

Tabla 40. Uso de ADO e insulina por los pacientes con DM1 y DM2 de manera preoperatoria y su disminución tras cirugía.

Tipo de Diabetes	Tipo de tratamiento			
	ADO Preoperatorios	ADO Postoperatorios	Insulina Preoperatoria	Insulina Postoperatoria
DM1 (n=13)	5 (38%)	2/5 (40%)	13 (100%)	12/13 (92%)
DM2 (n=80)	71 (89%)	24/71 (34%)	44 (55%)	2/44 (5%)

En estos datos se muestra el porcentaje de pacientes con tratamiento médico ADO e Insulina antes y después de la cirugía mostrando la evolución del mismo presentando el porcentaje de uso del tratamiento según el tipo de DM.

La resolución del tratamiento médico antidiabético oral e insulina, se puede resumir en la tabla 41. En los DM1, se lograron suspender los ADO en el 60% y la insulina en el 8% de los pacientes. En los DM2, se suspendieron los ADO en el 66% y la insulina en el 95% de los pacientes.

Tabla 41. Resolución del tratamiento médico con ADO e insulina según el tipo de diabetes mellitus tras cirugía n/%.

Tipo de Diabetes	Tipo de tratamiento postoperatorio	
	ADO	Insulina
	Suspendidos	Suspendida
DM1 (n=13)	3/5 (60%)	1/13 (8%)
DM2 (n=80)	47/71 (66%)	42/44 (95%)

En estos datos se muestra el porcentaje final de pacientes con remisión del tratamiento médico después de la cirugía.

Los cambios en el tratamiento de la diabetes se iniciaron en el postoperatorio inmediato. En la tabla 42, se aprecia el seguimiento dado de hasta 8 años para ambos grupos de diabéticos (DM1 y DM2). El año de seguimiento representa el año en que en cierta cantidad de pacientes se realizó la última evaluación.

En los pacientes con DM1, la tasa de suspensión del tratamiento con ADO alcanzó el 60%, y de insulina el 8%.

En los pacientes con DM2, la tasa de suspensión del tratamiento con ADO alcanzó el 66%, y el de insulina hasta el 95%.

Tabla 42. Cambios en el tratamiento de la diabetes durante los años del postoperatorio en pacientes con DM1. Porcentaje de pacientes con suspensión del tratamiento oral e insulina de manera independiente.

Tipo de Diabetes Mellitus	Tipo de tratamiento	Suspensión del tratamiento a través de los años de postoperados n/%							
		1	2	3	4	5	6	8	Total
DM1 (n=13)	ADO			1/5 (20%)		1/5 (20%)		1/5 (20%)	3/5 (60%)
	Insulina							1/13 (8%)	1/13 (8%)
DM2 (n=80)	ADO	13/71 (18%)	11/71 (16%)	10/71 (14%)	4/71 (6%)	8/71 (11%)	1/71 (1%)		47/71 (66%)
	Insulina	15/44 (34%)	7/44 (16%)	6/44 (13%)	6/44 (14%)	5/44 (11%)	2/44 (5%)	1/44 (2%)	42/44 (95%)

En estos datos se muestra el porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento a través de los años según el tratamiento médico después de la cirugía.

Sin embargo, los pacientes no solo utilizan ADO o insulina de forma aislada, sino que es sumamente común realizar la combinación de ambos para lograr un adecuado control. En la tabla 43, se muestra el uso combinado de estos fármacos, desde su uso preoperatorio, hasta la tasa de remisión de la combinación al término del estudio.

Los pacientes DM1 usaban esa combinación de manera preoperatoria en 38%, lo cual, posterior a la cirugía, y el 20% de los pacientes lograron suspender esa combinación.

En los pacientes DM2 la mejoría es aún más evidente, donde el 45% de los pacientes usaban la combinación preoperatoriamente. Posterior a la cirugía, al momento de hacer el estudio, el 50% de los pacientes logró romper esa asociación.

Tabla 43. Uso y remisión de ADO e insulina combinada según el tipo de diabetes mellitus de manera pre y postoperatoria n/%.

Tipo de Diabetes	Uso de tratamiento preoperatorio combinado	Remisión de tratamiento combinado postoperatorio
	ADO + Insulina	ADO + Insulina
DM1 (n=13)	5/13 (38%)	1/5 (20%)
DM2 (n=80)	36/80 (45%)	18/36 (50%)

En estos datos se muestra la evolución del uso combinado de ADO de manera pre y postoperatoria representado en %.

5.7. Cambios en el control de la hipertensión arterial tras BAGUA a medida

La evolución de la hipertensión arterial preoperatoria y tras cirugía según el IMC se muestra en la tabla 44.

En los pacientes con DM1 se aprecia que de manera preoperatoria, hay un incremento de la presencia de la tensión arterial alta con el incremento del IMC alcanzando el 30% de los pacientes IMC 30-34, donde el resto solo ocupó el 8% de su presencia en los demás rangos de IMC. Sin embargo, la resolución de la HTA se logró al 100% en los IMC 18 a 29, y logrando remisión de la misma en el IMC 30-34 en el 75%.

En los pacientes con DM2 se encuentra la misma situación, en el IMC 30-34 el 69% fue portador de HTA, sin embargo se logró su resolución tras cirugía en el 85% de los pacientes. En el IMC 25-29, solo el 4% fue portador de HTA y tras cirugía se logró la resolución en 100%.

Tabla 44. Presencia de HTA por rangos de IMC en los diferentes tipos de DM.

Rangos de IMC	Presencia de HTA			
	DM1 (n=13)		DM2 (n=80)	
	HTA preoperatoria	HTA resuelta	HTA preoperatoria	HTA resuelta
IMC 18-24	1 (8%)	1/1 (100%)		
IMC 25-29	1 (8%)	1/1 (100%)	3 (4%)	3/3 (100%)
IMC 30-34	4 (30%)	3/4 (75%)	55 (69%)	47/55 (85%)

Estos datos representan el número y porcentaje de pacientes estudiados con presencia de HTA de manera preoperatoria según la resolución o presencia de HTA después de la cirugía.

Por lo tanto, se resume en la tabla 45 la tasa de resolución global de la HTA lográndose el 46% en los pacientes DM1 y de 83% en los DM2.

Tabla 45. Presencia de HTA preoperatoria y resolución postoperatoria en los diferentes tipos de DM.

Tipo de DM	Presencia de HTA preoperatoria	Remisión de HTA postoperatoria
DM1 (n=13)	6 (46%)	5/6 (83%)
DM2 (n=80)	58 (73%)	50/58 (86%)

Estos datos representan el número y porcentaje de pacientes estudiados con presencia de HTA de manera preoperatoria según la resolución o presencia de HTA después de la cirugía.

5.8. Cambios en la dislipemia tras BAGUA a medida

En cuanto al colesterol, los pacientes con DM1 en el preoperatorio presentaron niveles de 141 ± 54 mg/dL, y el postoperatorio con una mejoría de 138 ± 33 mg/dL, en pacientes con DM2 en el preoperatorio presentaron niveles de 194 ± 81 mg/dL, y el postoperatorio con una mejoría de 149 ± 52 mg/dL ($p=0.000^*$).

En lo referente a los triglicéridos, los pacientes con DM1 en el preoperatorio presentaron niveles de 158 ± 58 mg/dL, y el postoperatorio con una mejoría de 108 ± 24 mg/dL ($p=0.009^*$), en pacientes con DM2 en el preoperatorio presentaron niveles de 212 ± 261 mg/dL, y el postoperatorio con una mejoría de 107 ± 44 mg/dL ($p=0.001^*$) (tabla 47).

Tabla 47: Características de los pacientes al final del periodo de seguimiento en comparación con el preoperatorio.

Características	DM1 (n=13)			DM2 (n=80)		
	Preoperatorio	Postoperatorio	P	Preoperatorio	Postoperatorio	P
Colesterol total, media \pm SD (rango)	141 ± 54 (68-232)	138 ± 33 (100-200)	0.839*	194 ± 81 (66-479)	149 ± 52 (79-292)	0.000*
Triglicéridos, media \pm SD (rango)	158 ± 58 (44-231)	108 ± 24 (80-150)	0.009*	212 ± 261 (58-2324)	107 ± 44 (58-300)	0.001*

Estos datos representan la media \pm desviación estándar y rango de las características pre y postoperatorias de los pacientes. Resultado significativo si $P < 0,05$.

5.9. Cambios en el Síndrome Metabólico tras BAGUA a medida

Respecto al síndrome metabólico, se realizó el análisis en ambos grupos de diabéticos tanto de forma preoperatoria como postoperatoria y se presenta en la tabla 48. Cinco pacientes con DM1 (38%) eran portadores, y tras cirugía, el 80% logró la remisión. En los pacientes con DM2, 62% de los pacientes eran portadores, y tras cirugía el 74% alcanzó la remisión.

Tabla 48: Características de los pacientes al final del periodo de seguimiento en comparación con el preoperatorio.

Características	DM1 (n=13)		DM2 (n=80)	
	Preoperatorio	Postoperatorio	Preoperatorio	Postoperatorio
Síndrome metabólico, n (%)	5/13 (38)	4/5 (80)	62/80 (78)	46/62 (74)

Estos datos representan el porcentaje de las características pre y postoperatorias de los pacientes.

De manera preoperatoria, en el grupo de diabéticos tipo 1, el 38% de ellos eran portadores. Posteriormente, después de la cirugía al término del estudio el 80% de los pacientes portadores lograron la remisión.

De la misma manera, en los pacientes con DM2, el porcentaje de pacientes afectados por el síndrome metabólico fue del 78%. De ese porcentaje, el 74% de los pacientes lograron su resolución. La tasa de resolución del síndrome metabólico mostrada se desglosa por IMC en la tabla 49. En los pacientes con DM1, la presencia del síndrome metabólico fue en los rangos de IMC 25-29 (60%) e IMC 30-34 (20%).

En los pacientes con DM2, la presencia del síndrome metabólico fue mayor a IMC mayor. En el IMC 25-29 solo el 5% lo presentó, en IMC 30-34 el 69% de los pacientes.

Tabla 49. Resolución de Síndrome Metabólico preoperatorio por rangos de IMC en los diferentes tipos de DM.

Rangos de IMC	Resolución de Síndrome Metabólico	
	DM1 (n=13)	DM2 (n=80)
IMC 18-24	0	0
IMC 25-29	3/5 (60%)	3/62 (5%)
IMC 30-34	1/5 (20%)	43/62 (69%)
Total	4/5 (80%)	46/62 (74%)

Estos datos representan el número de pacientes portadores de Síndrome Metabólico y su porcentaje según los rangos de IMC de manera preoperatoria.

5.10. Cambios en las complicaciones micro- y macro-vasculares

La presencia de complicaciones micro- y macro-vasculares como consecuencia de la diabetes mellitus se resume en la tabla 50.

Tabla 50. Porcentaje y frecuencia de presencia de complicaciones secundarias a la DM1 y DM2 de manera preoperatoria.

Tipo de complicaciones	DM1 (n=13)	DM2 (n=80)
Cardiacas	0	7 (10%)
Retinopatía	4 (31%)	14 (18%)
Neuropatía	1 (8%)	3 (4%)
Nefropatía	2 (16%)	10 (13%)
Vascular periféricas	2 (16%)	4 (5%)
Disfunción sexual	2 (16%)	13 (16%)

En estos datos se muestra el porcentaje de pacientes con complicaciones de la diabetes de manera preoperatoria.

En pacientes con DM1, la complicación con la mayor frecuencia de presencia de las complicaciones es la retinopatía con 31%, seguido por la nefropatía diabética, complicaciones vasculares periféricas y disfunción sexual con 16%; donde finalmente la neuropatía ocupa el 8% de los pacientes.

En los pacientes con DM2, también la retinopatía ocupa el primer lugar con 18%, seguido de disfunción sexual con 16%, nefropatía diabética 13%, cardiopatía 10%, complicaciones vasculares periféricas 5% y neuropatía con 4%.

Diabéticos tipo 1

En los pacientes con DM1, las complicaciones derivadas de la diabetes, se han presentado durante la evolución de la diabetes como se presenta en la tabla 51. El 16% de complicaciones se presentaron en el rango de los primeros 1-5 años, el 8% en los 6-10 años, el 24% en los 11 a 15 años, el 8% de 16-20 años y el 31% de los pacientes las presentaron posterior a los 20 años de evolución (tabla 51).

Tabla 51. Presencia de complicaciones preoperatorias secundarias a la DM en pacientes con DM1 (n=13) según el tiempo de evolución de la diabetes mellitus.

Tipos de complicaciones preoperatorias	Rangos de años de evolución de la diabetes					Total
	1 -5	6 -10	11 - 15	16 - 20	>20	
Cardiacas						0
Retinopatía		1 (8%)	1 (8%)		2 (15%)	4 (31%)
Neuropatía	1 (8%)					1 (8%)
Nefropatía			1 (8%)		1 (8%)	2 (16%)
Vascular periféricas	1 (8%)				1 (8%)	2 (16%)
Disfunción sexual			1 (8%)	1 (8%)		2 (16%)

En estos datos se muestra el porcentaje de pacientes con complicaciones de la diabetes según el rango de los años de evolución de la DM.

Las complicaciones mencionadas en la tabla 51, una vez realizado el análisis final se muestra en la tabla 52, algunas de las complicaciones se resolvieron favorablemente como el 100% de la neuropatía que el paciente había desarrollado dentro de los primeros 5 años de la enfermedad, y el 100% de la disfunción sexual. Es interesante ver que el 25% de las retinopatías y el 50% de las complicaciones vasculares periféricas se resolvieron a pesar de tener más de 20 años con la diabetes, pero la nefropatía no mejoró en ningún caso.

Tabla 52. Evolución de complicaciones secundarias a la DM de pacientes con DM1 según el tiempo de evolución de la diabetes mellitus después de la cirugía.

Tipos de complicaciones	Rangos de años de evolución de la diabetes					Total
	1 -5	6 -10	11 - 15	16 - 20	>20	
	Resuelta	Resuelta	Resuelta	Resuelta	Resuelta	
Cardiacas						0
Retinopatía					1/4 (25%)	1/4 (25%)
Neuropatía	1/1 (100%)					1/1 (100%)
Nefropatía			0/1 (0%)		0/1 (0%)	2 (0%)
Vascular periféricas					1/2 (50%)	1/2 (50%)
Disfunción sexual			1/1 (100%)	1/1 (100%)		2/2 (100%)

En estos datos se muestra el porcentaje final de pacientes con resolución de las complicaciones de la diabetes según el rango de los años de evolución de la DM.

Diabéticos tipo 2

En cuanto a los pacientes con DM2, la presencia de complicaciones derivadas de la DM, se han presentado de una manera variable a lo largo del tiempo.

La retinopatía diabética fue la complicación más frecuente con un global de 18%, con pico de incremento de su presentación a los 6 a 10 años de evolución de la DM (10%). La disfunción sexual fue la segunda complicación con 16%. La nefropatía diabética fue la tercera complicación en frecuencia en nuestros pacientes alcanzando el 13% iniciando en el rango de los 6 a 10 años de la enfermedad (5%). Le siguen las complicaciones cardíacas con un global de 10% de portadores. Finalmente las complicaciones vasculares periféricas alcanzaron el 5% y la neuropatía el 4% (Tabla 53).

Tabla 53. Presencia de complicaciones preoperatorias secundarias a la DM en pacientes con DM2 (n=80) según el tiempo de evolución de la diabetes mellitus.

Tipos de complicaciones preoperatorias	Rangos de años de evolución de la diabetes					Total
	1 -5	6 -10	11 - 15	16 - 20	>20	
Cardíacas		2 (3%)	2 (3%)	1 (1%)	2 (3%)	7 (10%)
Retinopatía		8 (10%)	3 (4%)	1 (1%)	2 (3%)	14 (18%)
Neuropatía		1 (1%)			2 (3%)	3 (4%)
Nefropatía		4 (5%)	2 (3%)	1 (1%)	3 (4%)	10 (13%)
Vascular periféricas		1 (1%)	1 (1%)		2 (3%)	4 (5%)
Disfunción sexual	2 (2%)	3 (4%)	5 (6%)	3 (4%)		13 (16%)

En estos datos se muestra el porcentaje de pacientes con complicaciones de la diabetes según el rango de los años de evolución de la DM.

Derivado de la tabla anterior se desprende la siguiente información en la tabla 54: la tasa de resolución de las complicaciones fue elevada en la neuropatía donde el 100% logró su resolución, la nefropatía en 55%, la disfunción sexual 54%, las complicaciones vasculares periféricas en 50%, la retinopatía diabética en 42%. Sin embargo, no hubo mejoría en patología cardíaca.

Tabla 54. Evolución de complicaciones secundarias a la DM de pacientes con DM2 según el tiempo de evolución de la diabetes mellitus después de la cirugía.

Tipos de complicaciones	Rangos de años de evolución de la diabetes					Total
	1 -5	6 -10	11 - 15	16 - 20	>20	
	Resuelta	Resuelta	Resuelta	Resuelta	Resuelta	
Cardíacas						0/7 (0%)
Retinopatía		3/14 (21%)	1/14 (7%)	1/14 (7%)	1/14 (7%)	6/14 (42%)
Neuropatía		1/3 (33%)			2/3 (67%)	3/3 (100%)
Nefropatía		3/9 (33%)	1/9 (11%)	1/9 (11%)		5/9 (55%)
Vascular periféricas		1/4 (25%)			1/4 (25%)	2/4 (50%)
Disfunción sexual	1/2 (50%)	2/3 (4%)	2/5 (67%)	1/3 (33%)		6/13 (54%)

En estos datos se muestra el porcentaje final de pacientes con resolución de las complicaciones de la diabetes según el rango de los años de evolución de la DM.

5.11. Cambios en el uso de suplementos nutricionales tras BAGUA a medida

En la tabla 55, se muestran a los pacientes que por algún motivo consumen medicación postoperatoria de diferentes tipos, ya sea por prescripción médica ajena a nosotros o automedicados de manera preventiva sin indicación médica.

Se observa que 5 (39%) de nuestros pacientes con DM1 consumen uno o más tipos de suplementos vitamínicos. El 32% de los pacientes con DM2 (26 pacientes) consumen también alguna medicación.

La medicación más consumida por los pacientes con DM1 es el calcio y la vitamina D (23%), seguidos de hierro y magnesio en 8% (1 paciente).

En los pacientes DM2 el hierro es el más consumido con 28% (22 pacientes) seguido de complejo B (9 pacientes, 11%) calcio y vitamina D en 7 pacientes (9%) y magnesio en 6 pacientes (8%). Si embargo, es importante resaltar que hay pacientes que toman varios suplementos a la vez, lo cual nos permite ver que en total solo 5 pacientes con DM1 y 26 con DM2 los consumen.

Tabla 55. Relación de pacientes (N/%) diabéticos tipo 1 y 2 con uso de algún tipo de vitaminas tras cirugía.

Tipo de vitaminas	DM1 (n=13)	DM2 (n=80)	Total de pacientes que usan vitaminas	
			DM1	DM2
Calcio y Vitamina D	3 (23%)	7 (9%)	5 (39%)	26 (32%)
Hierro	1 (8%)	22 (28%)		
Magnesio	1 (8%)	6 (8%)		
Complejo B	0	9 (11%)		

Estos datos representan el uso de vitaminas de manera postoperatoria la cual incluye recomendación de su médico de familia y auto administrados sin prescripción médica representados en porcentajes.

5.12. Cambios en los síntomas abdominales tras BAGUA a medida

El bypass gástrico de una anastomosis a medida, al ser una cirugía que modifica el tránsito intestinal, puede en un determinado momento ocasionar algún síntoma relacionado al mismo.

En la tabla 56 se muestran los datos de los pacientes con DM1 manifestaron presentar heces normales en 100% de los pacientes, 9 pacientes (69%) refirieron presentar gases de olor distinto, 5 pacientes (38%) refirieron presentar síntomas de reflujo y solo 1 paciente algún tipo de molestia abdominal posterior al consumo de alimentos específicos.

También en la tabla 56, los resultados de pacientes con DM2 demuestran que 56 pacientes (70%) refieren heces de consistencia normal, pero 24 pacientes (30%) refieren alternar con heces blandas dependiendo del alimento consumido. Además, 49 pacientes (62%) refieren presentar gases intestinales de olor distinto. El reflujo fue manifestado por 22 pacientes (28%) dependiendo del tipo y cantidad de alimento consumido. La dispepsia fue referida en 7 pacientes (9%) y el vómito e intolerancia a la lactosa lo refirieron solo un paciente respectivamente.

Tabla 56. Relación de pacientes (n/%) diabéticos tipo 1 y 2 con la presencia de síntomas abdominales tras cirugía.

Tipo de sintomatología		Tipo de Diabetes Mellitus	
		DM1 (n=13)	DM2 (n=80)
Reflujo		5 (38%)	22 (28%)
Dolor abdominal		1 (8%)	0
Vómito		0	1 (1%)
Dispepsia		0	7 (9%)
Intolerancia a lactosa		0	1 (1%)
Heces	Normales	13 (100%)	56 (70%)
	Blandas		24 (30%)
Gases intestinales de olor distinto		9 (69%)	49 (62%)

En estos datos se muestra el porcentaje de pacientes con presencia de síntomas abdominales asociados al bypass gástrico según el tipo de DM.

5.13. Cambios en la calidad de vida y grado de satisfacción tras BAGUA a medida

La calidad de vida referente a los resultados de la cirugía, fue analizada con el test Moorehead-Ardelt II (444,446) donde en la tabla 57 se muestran los resultados de manera preoperatoria y postoperatoria. Es importante señalar, que el test de calidad de vida interroga específicamente acerca de la percepción de la calidad de vida tras cirugía abdominal de tipo bariátrica, no sobre los efectos sobre la diabetes. Por lo tanto, las respuestas negativas se refieren a malestares de tipo abdominal.

La calidad de vida preoperatoria de los pacientes con DM1 fue mala en el 8% y en el 92% fue regular. Lo cual cambió posterior a la cirugía donde el 69% refirió una buena calidad de vida, el 23% regular y solo 1 paciente sin cambios (8%).

En los pacientes con DM2, el 15% refirió tener una mala calidad de vida preoperatoria y el resto 85% manifestó una calidad de vida regular. De manera postoperatoria, la mala calidad de vida disminuyó a un 9%, la calidad de vida regular se incrementó a 23% y la buena calidad de vida se presentó en 68%.

Tabla 57. Calidad de vida preoperatoria y postoperatoria de los pacientes (N/%) diabéticos tipo 1 y 2.

Calidad de vida	Preoperatoria		Postoperatoria	
	DM1 (n=13)	DM2 (n=80)	DM1 (n=13)	DM2 (n=80)
Buena			9 (69%)	54 (68%)
Regular	12 (92%)	68 (85%)	3 (23%)	18 (23%)
Mala	1 (8%)	12 (15%)	1 (8%)	8 (9%)

Los siguientes datos muestran la calidad de vida de los pacientes de acuerdo al siguiente puntaje: bien 42 a 60 puntos; regular 18 a 41 puntos y mal 1 a 18 puntos.

Grado de Satisfacción

El grado de satisfacción en nuestro estudio se refiere al estado postoperatorio relacionado al resultado sobre la diabetes (tabla 58). Al final del estudio fue del 100% satisfecho en ambos tipos de diabetes, y todos se volverían a operar de acuerdo a su experiencia, pero algunos no lo harían por la presencia de sintomatología abdominal como se desglosa en la tabla 58.

DM1

En este grupo de pacientes, el 85% de ellos manifestó su agrado de volverse operar para mejorar su diabetes si tuviera la oportunidad nuevamente, y solo 2 pacientes (15%) no lo volverían a hacer debido a sintomatología gastrointestinal.

DM2

En estos pacientes, el 85% de ellos mostraron su satisfacción aceptando se volverían a operar de ser necesario, y solo 12 pacientes (15%) no lo volverían a hacer debido a síntomas intestinales.

Tabla 58. Relación de pacientes (n / %) diabéticos tipo 1 y 2 satisfechos que manifestaron se volverías a operar.

¿Se volvería a operar?			
DM1 (n=13)		DM2 (n=80)	
Si	No	Si	No
11 (85%)	2 (15%)	68 (85%)	12 (15%)
En estos datos se muestra el porcentaje de satisfacción de la cirugía al final del estudio.			

6. DISCUSIÓN

En todo el mundo 4,6 millones de fallecimientos cada año se atribuyen a DM. Es una enfermedad que se encuentra entre las 10 principales causas de discapacidad en el mundo.

La DM es considerada como una crisis sanitaria y una catástrofe social a nivel mundial que socava la productividad y el desarrollo humano. Los gobiernos de todo el mundo luchan por atacar y cubrir los costes de la atención diabética. Sin embargo, el coste para las economías nacionales está en aumento. Cada día muchas familias se ven impulsadas hacia la pobreza por la pérdida de ingresos económicos debido a la DM y sus costes permanentes de atención sanitaria. Ningún país ni sector de alguna sociedad es inmune a esta epidemia.

Se prevé que el número de personas con DM aumentará desde los más de 366 millones existentes en 2011, hasta 552 millones en 2030, o un adulto de cada diez. Otros 398 millones de personas estarán en alto riesgo de desarrollarla. Tres de cada cuatro personas con DM viven hoy en países de ingresos medios y bajos. A lo largo de los próximos 20 años, las regiones de África, Oriente Medio y Sudeste Asiático tendrán el mayor aumento en prevalencia de diabetes. Incluso en países desarrollados, los grupos desfavorecidos como pueblos indígenas, minorías étnicas, migrantes y habitantes de barrios marginales, sufren de mayor índice de DM y sus complicaciones (447).

El aumento de la glucemia en estado de ayuno está directamente relacionado con el aumento de producción de glucosa hepática. En estado postprandial aparte de la glucosa metabolizada, hay liberaciones adicionales de glucosa como resultado de combinación de la supresión ineficiente de la producción de glucosa y la estimulación de tejidos diana principalmente en el músculo esquelético (448).

El impacto de obesidad sobre el desarrollo de la DM2 es importante. El aumento de 1 kg/m² en el IMC aumenta el riesgo de hiperglucemia en ayunas 9,5% y el riesgo de aparición de DM2 aumenta 8,4%. El incremento de 1 cm en circunferencia de la cintura aumenta el riesgo 3,2% (449), por lo que la tendencia hacia la obesidad abdominal resulta en incremento en resistencia a insulina. Además, el consumo excesivo de carbohidratos y el alto consumo de grasas *trans* entre otros, son considerados factores de riesgo para la presencia de diabetes independientemente del IMC (450).

Hay varios procesos patogénicos involucrados en el desarrollo de DM, como la destrucción autoinmune de células β pancreáticas con la consecuente deficiencia de insulina, disminución de función celular β pancreática por agotamiento y la

resistencia a insulina. Las anormalidades del metabolismo de carbohidratos, las grasas y las proteínas con acción deficiente de insulina en órganos diana, es resultante de inadecuada secreción de insulina y/o disminución de respuesta de tejidos periféricos en uno o más puntos de las complejas vías de acción de la hormona (135), o al aumento de producción de glucosa hepática secundaria al aumento en gluconeogénesis.

La producción de glucosa hepática es mediada por la liberación de glucagón por las células α -pancreáticas. La disminución de captación de glucosa en músculo contribuye aún más al estado de hiperglucemia. Esto coloca tensión adicional sobre las células β -pancreáticas y establece refuerzo negativo donde la descompensación metabólica (glucotoxicidad y lipotoxicidad) contribuye al fracaso celular β y al empeoramiento de la resistencia a la insulina, que es el defecto patológico clave en desarrollo de diabetes y sus complicaciones.

Paradójicamente la secreción de insulina puede estar aumentada en el curso temprano de la DM2. El páncreas intenta compensar la concentración elevada de glucosa plasmática en ayunas y la resistencia a insulina subyacente. Sin embargo, como la concentración de glucosa plasmática sigue aumentando, las células β -pancreáticas no son capaces de mantener su elevada tasa de secreción de insulina y comienza a disminuir su función, haciendo que la intolerancia a la glucosa y la DM2 se manifiesten abiertamente, por lo que el fracaso celular β puede ocurrir temprano en el curso natural de DM2 y es más grave de lo que se puede apreciar (448,451).

Existen varios tipos de DM. La DM1 abarca 5-10% de todos los tipos de diabetes y resulta de la destrucción celular autoinmune de células β pancreáticas que generalmente progresa a deficiencia absoluta de insulina. Hay diabetes idiopáticas que son formas de DM1 que no se conocen sus etiologías. Los pacientes tienen insulinopenia y son propensos a cetoacidosis sin que tengan antecedentes de autoinmunidad.

La DM2 se presenta en 90-95% de todos los tipos de diabetes. Existen otros tipos de diabetes secundarias a defectos genéticos de célula β , defectos genéticos en acción de insulina o enfermedades del páncreas exocrino como pancreatitis, trauma, infección, pancreatectomía, carcinoma pancreático, etc.

Hay endocrinopatías que pueden antagonizar la acción de insulina y pueden causar diabetes como la acromegalia, síndrome de Cushing, el glucagonoma o el feocromocitoma.

También hay drogas que pueden dañar la secreción de insulina como el ácido nicotínico, glucocorticoides, pentamidina, interferón alfa, etc. En cuanto a las enfermedades, ciertos virus han sido asociados con destrucción celular β -

pancreática como la rubéola congénita, coxsackievirus B, citomegalovirus, adenovirus y paperas. También hay diabetes inmuno-mediadas poco común, como la que se presenta en síndrome de Stiff-man y Lupus eritematoso sistémico, y otras enfermedades autoinmunes. La DM también puede estar asociada a síndromes genéticos como los síndromes de Down, Klinefelter, Turner y Wolfram. En cuanto a diabetes gestacional, una vez que se presenta durante el embarazo puede persistir incluso al término del mismo (135).

Según la American Diabetes Association (ADA), el diagnóstico de diabetes está basado en criterios sobre la glucosa plasmática. El diagnóstico se realiza con glucosa plasmática en ayunas de ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) con ayuno de al menos 8 horas, realizando confirmación del diagnóstico con prueba de tolerancia oral a glucosa a las 2 horas con resultado ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) (135) (452). El International Expert Committee con miembros de la ADA, la European Association for the Study of Diabetes (EASD) y la International Diabetes Federation, acordaron en 2008 considerar a la hemoglobina glicosilada para el diagnóstico de la diabetes. Describen que la HbA1c al tener valores exactos es una medida precisa de los niveles de glucosa que se relaciona con el riesgo de presencia de complicaciones de DM, que además da varias ventajas sobre las medidas de glucosa sérica en laboratorio.

La diabetes se diagnostica cuando la HbA1c es $\geq 6.5\%$ y debe ser confirmado repitiendo la prueba de HbA1c en un segundo tiempo, pero la confirmación no es requerida si los pacientes asintomáticos tienen glucosa plasmática >200 mg/dL (>11.1 mmol/L) aleatoria. La prueba de hemoglobina glicosilada debe ser realizada usando el método que la National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) certifica y estandarizada para la Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (135,452-454).

El Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus reconoce un grupo intermedio de individuos donde los niveles de glucemia no reúnen los criterios de diabetes, pero son más altos que los considerados normales. Esos pacientes son considerados portadores de glucosa anormal en ayunas y tienen niveles de glucemia de 100 mg/dl (5.6 mmol/L) a 125 mg/dl (6.9 mmol/L), o prueba de tolerancia oral a glucosa a las 2 horas con valores de 140 mg/dl (7,8 mmol/L) a 199 mg/dl (11,0 mmol/L). Estos pacientes se consideran prediabéticos con riesgo relativamente alto de desarrollar diabetes en el futuro (135). La prediabetes se asocia con presencia simultánea de resistencia a insulina y disfunción de células β -pancreáticas, anomalías que comienzan antes de que los cambios de glucosa sean detectables (455). La National Institute for Health and Clinical Excellence (N.I.C.E.) del Reino Unido además, identifica a los pacientes con riesgo de diabetes por medio de los factores de edad, raza, peso, pariente de primer grado con DM2, bajo peso al nacer y estilo de vida sedentario (449).

No solo es importante hacer el diagnóstico de diabetes sino también conocer el tipo de diabetes, ya que su manejo es diferente según la etiología. Para realizar esta diferenciación se debe apoyar en pruebas de anticuerpos de células del islote pancreático, anticuerpos ácido glutámico-descarboxilasa y péptido C. El péptido C sirve como biomarcador funcional de la célula β -pancreática ya que está correlacionado con la secreción de insulina (456).

La DM al ser una enfermedad metabólica, los pacientes tienen elevado riesgo de complicaciones a la salud de tipo micro- y macro-vasculares que se manifiestan como enfermedad cardiovascular, ceguera, fracaso renal, amputaciones, debilidad física y muerte prematura, entre otros. La incidencia de estas complicaciones está directamente relacionada con el grado de hiperglicemia a lo largo del tiempo y es medido por niveles de hemoglobina glicosilada (232).

Respecto al tratamiento, en general, la DM debe ser tratada de forma multidisciplinaria. Esto debe incluir modificación de la dieta, incremento de actividad física, modificación de la conducta o tratamiento a base de drogas. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos por controlar la enfermedad por medio de tratamiento médico, las complicaciones micro- y macro-vasculares no se detienen.

El tratamiento de la DM1, se basa en la combinación de insulina, dieta y ejercicio. El tratamiento de la DM2 es muy variable según las características de cada paciente y su estadio evolutivo de la enfermedad, que incluye desde sólo dieta y ejercicio hasta tratamiento farmacológico oral, insulina o mixto.

Para evitar el avance rápido de las complicaciones secundarias a la DM, se debe establecer un tratamiento intensivo, que cuando se realiza de manera adecuada, se puede lograr reducir la HbA1c en una media de 7%, en comparación con el tratamiento convencional que solo la reduce a un valor medio de 7,9% (226).

Estos tratamientos incluyen un amplio rango de fármacos antidiabéticos que se clasifican como secretagogos de insulina, como las sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida, glipizida, glimepirida), sensibilizadores de insulina como las biguanidas (metformina) (238), tiazolidinedionas (pioglitazona, rosiglitazona), inhibidores de la glucosidasa (acarbose), y nuevas modalidades farmacológicas como la exendina-4 (exenatida), liraglutida, vildagliptina (240) y sitagliptina.

Sin embargo, se ha demostrado que el tratamiento médico no logra detener el avance de la enfermedad. Actualmente existe otra modalidad de tratamiento optando por cirugía gastrointestinal tipo metabólica (457) o de diabetes como tratamiento actual.

El principal antecedente de la efectividad de la cirugía fue demostrado por Friedman y cols (269) en 1955 en un paciente operado de gastrectomía por cáncer, a quien

tras cirugía, se le resolvió la DM2. Para 1987, Pories y cols (278) adelantaron los primeros resultados de la cirugía bariátrica sobre pacientes con DM2 con el bypass gástrico de Greenville, ya en desuso. Posteriormente, para los años 90's, se planteaba la posibilidad de utilizar la cirugía bariátrica en pacientes diabéticos con IMC 25-35, derivado de los efectos beneficiosos demostrados en pacientes obesos diabéticos con remisión de la DM (280,281), donde el retorno inmediato a la euglucemia tras cirugía se presenta sin que la pérdida de peso sea relevante (294), sin la necesidad de utilizar tratamiento médico hipoglucemiante, ya sea utilizando los procedimientos bariátricos restrictivos, malabsortivos o mixtos (295). Efectos confirmados por el meta-análisis de Buchwald (262) en 2004.

La resolución de la diabetes se ha demostrado en la literatura mundial a través de multiples estudios, desde grandes meta-análisis sobre cirugía bariátrica (265,341,373,374), revisiones (281,326,335,336), comparaciones de tratamiento médico DM2 vs tratamiento quirúrgico (340), etc. Y recientemente se ha considerado a la cirugía bariátrica como cirugía metabólica y ahora como cirugía de diabetes.

Sin embargo, existen diferentes técnicas quirúrgicas que tienen diferente efecto sobre la DM, las técnicas restrictivas: BGAL Y GVL son buenas pero no superiores a las mixtas: BGYR, BAGUA o GV-BDY que logran remisión desde 60 a 100%, efecto menor en las derivativas: DBP, y mayor en la II con un 81% de remisión. En pacientes con sobrepeso no existen diferencias en el resultado del control metabólico respecto a los obesos. Sin embargo, los resultados son progresivamente mejores con DBP, CDC, II y BAGUA sobre todo en pacientes que no requieren insulina (386).

Existen estudios en pacientes con IMC <35, donde se lograron tasas de remisión de la DM de hasta 72,4%, dependiendo de la duración de la DM (menor duración, mejor efecto); además de que los pacientes con IMC >30 kg/m² tuvieron una mejor tasa de remisión de la diabetes que aquellos con IMC <30 kg/m², considerando así al tratamiento quirúrgico como una buena alternativa de manejo de la DM no controlada adecuadamente con manejo convencional (337). Otros estudios han logrado un excelente control de la diabetes en pacientes con IMC >30 (338).

En base a lo mencionado previamente, hoy en día existe un gran debate entre endocrinólogos, científicos básicos y cirujanos, acerca de que la diabetes se puede curar con cirugía bariátrica tipo bypass gástrico, por lo que con los hechos demostrados, los cirujanos no estaban preparados para considerar a la diabetes como una enfermedad curable tras cirugía, y en particular tras bypass gástrico alcanzando una tasa de remisión de hasta el 83% (458).

En general, el porcentaje de resolución de DM en los pacientes diabéticos obesos, es superior con los procedimientos mixtos, lográndose mejores resultados con el Bypass Gástrico de Una Anastomosis a medida (BAGUA) sobre el bypass gástrico Roux-en-Y tanto en la pérdida satisfactoria del exceso de peso, y la concomitante mejoría de comorbilidades.

El Bypass Gástrico de Una Anastomosis a medida (BAGUA) (459) y el efecto de esta cirugía sobre la diabetes mellitus ha sido demostrado por Garcíacaballero y cols (445), en su estudio en pacientes con IMC 24-34 con péptido C cero, donde les dio seguimiento a sus pacientes hasta 60 meses, en quienes se presentó una mejoría en la HbA1c de $8.9 \pm 0.6\%$ a $6.7 \pm 0.2\%$, glucemia en ayunas de 222.36 ± 16.87 mg/dl a 94 ± 5 mg/dl, con tasa de remisión de la DM de 77%, eliminando el uso de insulina rápida cambiando a una dosis de insulina de larga duración, logrando además remisión del síndrome metabólico, hipoglucemia y mejoría de las complicaciones micro- y macro-vasculares. Resultados comparables con los de DePaula y cols (365) en 2009, realizando la trasposición ileal asociado y gastrectomía en manga en pacientes diabéticos con BMI 21-29, con resultados metabólicos de 65% vs 77% de remisión de DM de Garcíacaballero y cols (372).

Tras la cirugía, se logra efecto inmediato de mejoría o resolución de DM1 y DM2, dándose de alta del hospital con tratamiento reducido o sin tratamiento antidiabético. La resolución inmediata de DM2 no depende solo de la pérdida de peso, y la mejoría del paciente con DM1 se debe a mecanismos que se presentan al hacer modificación del tracto gastrointestinal, como elevación de niveles de GLP-1, péptido Y postprandial, reducción de concentración basal de grelina, entre otros que mejoran la función celular β pancreática (458,460).

Estos efectos benéficos, son secundarios a modificación del tracto gastrointestinal, que es un órgano con un sistema neuroendocrino complejo, con más de 30 genes conocidos de hormonas peptídicas que liberan más de 100 péptidos diferentes hormonalmente activos, que desempeñan papeles importantes tras cirugía bariátrica (461).

Además, algunos estudios quirúrgicos han demostrado que un factor determinante para la desaparición de la diabetes tipo 2 es una duración conocida de la diabetes de menos de 10 años (462). De hecho, en los casos de diabetes de larga duración, incluso en los casos de una pérdida de peso que mejoró significativamente el equilibrio la glucemia, la diabetes no desapareció por completo.

Estos resultados ponen de manifiesto las limitaciones de la cirugía bariátrica sobre los efectos que no dependen del peso en el equilibrio glucémico, y también este hecho ha permitido a los equipos quirúrgicos operar a los pacientes con diabetes tipo 2, tan pronto como sea posible después del diagnóstico.

De los informes sobre los efectos de la cirugía bariátrica en la progresión de la diabetes tipo 2, se desprende que ciertos factores de confusión no se han tenido en cuenta ya sea total o parcialmente.

El primer factor de confusión es el paciente con diabetes tipo 2 per se. Aquellos descritos como "inmediatamente curados" por la cirugía bariátrica son diferentes de la población de pacientes que generalmente siguen los especialistas en diabetes. Los primeros suelen tener un IMC mucho más alto que la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 (por lo menos 40 kg/m² frente a 32 kg/m² de los pacientes diabéticos tipo 2 seguidos por los especialistas en diabetes).

El análisis de la HbA1c también muestran que la población sometida a cirugía por lo general tiene mejor controlada la diabetes con menor tratamiento (el tratamiento con insulina es poco frecuente en esta población). Además, la población operada no presenta complicaciones de la diabetes.

La mayoría de los informes quirúrgicos evalúan si la diabetes se ha curado sobre la base de una disminución en los niveles de la HbA1c con el tiempo en ausencia de tratamiento para reducir la glucemia. Los índices de sensibilidad a la insulina (tales como el HOMA o la utilización de glucosa durante las pruebas de clamp euglucémico-hiperinsulinémico), y el análisis de la secreción de insulina (en respuesta a una carga oral de glucosa o a un test de calibrado de comida) sólo se han utilizado en escasas ocasiones. Del mismo modo, los cambios en la ingesta diaria de alimentos y la composición corporal durante el seguimiento post-operatorio sólo se analizaron ocasionalmente, y únicamente se informa, de manera sistemática, de los cambios en el peso. Los informes quirúrgicos, por lo tanto, ignoran los mecanismos explicativos e intentan, sobre todo, describir los factores predictivos de la curación de la diabetes a largo plazo, como la duración de la diabetes durante más de 10 años, un factor clave que ahora se asocia con un mal pronóstico (462).

Resultados menos claros se han obtenido para la secreción de insulina. La mayoría de los equipos han demostrado que la secreción de insulina en los pacientes obesos diabéticos insulino-resistentes, disminuye en proporción al aumento de la sensibilidad a la insulina. Por lo tanto, el índice HOMA en ayunas se normaliza rápidamente después del bypass gástrico (463). En contraste, la restauración de la secreción de insulina tanto en términos de niveles fisiológicos para cada fase como en su pulsatilidad durante desafío calórico es mucho más inusual (464,465). Sin embargo, estos datos siguen siendo controvertidos, así como los grupos de pacientes estudiados, que no fueron homogéneos y estuvieron presentes muchos factores de confusión, entre ellos: la duración de la diabetes (y, por lo tanto, el grado de alteración de la secreción de insulina), diferencias en las técnicas utilizadas para estudiar la secreción de insulina (hiperglucemia inducida por carga oral o un test de calibración de comida): la ausencia de un pico temprano de la secreción de

insulina: duración variable de seguimiento postoperatorio, y no haber tenido en cuenta la pérdida de peso a medio plazo. Pacientes obesos hiperinsulinémicos muestran adaptación a los niveles más bajos de secreción de insulina. Por el contrario, una población de pacientes con diabetes tipo 2 con bajos niveles de producción de insulina (una población rara vez descrita en los estudios publicados), la estimulación de la secreción de incretinas, tales como el GLP-1 durante las comidas y tras cirugía de bypass, podría desempeñar un papel importante en el control de la glucemia postprandial.

Con la cirugía BAGUA a medida se ha logrado operar a pacientes obesos y superobesos (466) con excelentes resultados sobre el control metabólico de los pacientes, por lo que se ha adaptado para operar pacientes con IMC menor a 30, también con buenos resultados. En estos pacientes, primero se les indica una dieta para ganar peso, y posteriormente se operan, para evitar así la pérdida excesiva de peso, y solo alcancen el peso ideal. Los pacientes logran la mejora o remisión de la DM con una pérdida de peso sana, donde en el seguimiento postoperatorio, la realización de la composición corporal nos muestra pérdida de masa muscular dentro de rangos sanos, y disminución importante de la grasa visceral y masa grasa (tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos) (467).

Por otra parte, el BGYR es considerada como una técnica efectiva que provee pérdida satisfactoria del peso excesivo, y la concomitante mejoría de comorbilidades con mejora de la calidad de vida (468), además de que pacientes con DM2, experimentan mejoría o completa remisión de diabetes tras cirugía (469), pero con una mayor tasa de fracaso, incluso hasta un 35% debido a las variables multifactoriales incluyendo el agrandamiento o dilatación del reservorio gástrico, la gastroyeyunostomía o ambas (470), pero Schwartz y cols (471) mencionan la tasa de fracasos de hasta el 50%.

Los informes quirúrgicos de los últimos años se han centrado en los efectos de la cirugía de la obesidad relacionada con el metabolismo de carbohidratos (472). Esta estrategia de tratamiento ha cobrado mayor importancia con la irrupción de las técnicas quirúrgicas basadas en la restricción-malabsorción, como el BGYR, que provoca menos efectos secundarios, (en particular la desnutrición) que las técnicas más antiguas, tales como DBP, que utiliza la técnica de Scopinaro, y el cruce duodenal.

Desde la década de los 90, el BGYR ha demostrado ser más eficaz que las bandas gástricas o la gastroplastia para el control de la glucemia, con muchos casos publicados de reversión completa de la diabetes tipo 2, con esta técnica (462,472-475).

La superioridad de bypass gástrico sobre otros métodos para controlar la glucemia puede ser parcialmente explicada por la mayor pérdida de peso obtenida y mantenida mediante esta técnica que con la banda gástrica (50% de exceso de peso perdido en 12 meses con BG frente al 30% con bandas gástricas, y >80% de exceso de peso perdido en 24 meses con BG frente al 40% con bandas) (462).

El bypass gástrico afecta de modo especial a la homeostasis de los carbohidratos. La experiencia cotidiana de los equipos de cirugía bariátrica (confirmada por los resultados publicados), muestra que el BG completo puede normalizar el ciclo de la glucemia en pacientes diabéticos tipo 2 en la semana posterior a la intervención, incluso antes de que cualquier pérdida de peso significativa haya ocurrido (462,472,474,475). Este efecto agudo del BG no se ha observado con la gastroplastia vertical o técnicas basadas en la banda gástrica, esto sugiere que el procedimiento quirúrgico en sí, diseñado para excluir la mayor parte del estómago, el duodeno y parte del yeyuno del circuito alimentario afecta directamente a la homeostasis de los carbohidratos.

Sin embargo, es necesario determinar si esta técnica mejora rápidamente la diabetes de tipo 2 disminuyendo la resistencia a insulina o mediante el aumento de su secreción. La sensibilidad a la insulina rara vez se evalúa mediante un método único estándar (clamp euglucémico-hiperinsulinémico) en pacientes con obesidad mórbida debido a la complejidad del procedimiento. De hecho, la determinación de HOMA y el uso de métodos más sencillos de exploración, tales como el control de la disminución de la glucemia después de una inyección intravenosa de una dosis única de insulina de acción rápida, son más frecuentes en los estudios de cirugía bariátrica.

El BG aumenta significativamente la sensibilidad a la insulina en pacientes con obesidad mórbida a partir del sexto día tras la cirugía, cuando todavía la pérdida de peso es mínima (476). A corto plazo, el BG proporciona una mayor mejora en la sensibilidad a la insulina de lo que lo hacen las bandas gástricas (279). La mejora en la sensibilidad a la insulina observada con las bandas gástricas es estrictamente dependiente de la pérdida de peso (309,477-479), mientras que con el BG, los cambios en el HOMA tras la cirugía son independientes de la pérdida de peso, pero correlacionado con el grado de resistencia a la insulina antes de la cirugía (279). Esto refleja los efectos independientes de la pérdida de peso del BG sobre la sensibilidad a la insulina.

Por otra parte, la normalización casi total de la sensibilidad a la insulina (volviendo a niveles observados en general en sujetos de peso normal) observados con el BG, se presenta incluso cuando el índice de masa corporal no recupera valores normales durante el seguimiento postoperatorio y el paciente sigue siendo obeso (478,480).

Estos datos sugieren fuertemente que el bypass provoca efectos sobre la sensibilidad a la insulina independientemente de la pérdida de peso.

Actualmente se cree que la mejora en la sensibilidad a la insulina, por lo menos a corto plazo es la piedra angular de los primeros efectos metabólicos de BG en todos los pacientes, incluyendo aquellos con diabetes tipo 2 (481). En cuanto a la secreción de insulina a largo plazo parece adaptarse a la pérdida de peso.

Los mecanismos por los cuales el bypass aumenta rápidamente la sensibilidad a la insulina siguen sin estar claros. Uno de los primeros mecanismos a tener en cuenta es la restricción calórica. De hecho, durante las primeras semanas tras el bypass, la restricción calórica es especialmente grave (<500 kcal/día de media). Dietas altas en proteínas pero bajas en calorías han demostrado tener efectos favorables a corto plazo en pacientes con DM2 (482). Sin embargo, las restricciones post-bypass incluyen una dieta especialmente baja en proteínas, dando lugar a un riesgo de malnutrición proteica. En contraste con las típicas dietas altas en proteínas, la restricción de alimentos que precede al bypass gástrico es severa y se sabe que puede inducir una disminución de la sensibilidad a la insulina en sujetos obesos (483). Por tanto, la restricción de alimentos por sí mismo no puede explicar los primeros efectos metabólicos de la cirugía bariátrica.

Tras cirugía, hay hormonas que sufren cambios. La grelina es una hormona orexigénica secretada por el estómago, se incrementa antes de las comidas y disminuye después de éstas (484). Purnell y cols (485) fueron los primeros en demostrar que la secreción de grelina se colapsa tras el BGYR, lo que les llevó a sugerir que la disminución de la grelina podría explicar la disminución sustancial en el apetito, observada después de la intervención quirúrgica. Sin embargo, otros equipos han publicado resultados diferentes, sin cambios en las concentraciones de grelina activa en el flujo sanguíneo. Estos resultados tan distintos pueden ser explicados por un reciente descubrimiento en el que se da a conocer la existencia de un número determinado de diferentes formas circulantes de grelina, y la forma activa (octanoil) no podía ser medida por los antiguos kits de prueba. Así, el papel de la grelina, como un factor de saciedad después del bypass sigue siendo un tema de debate (486,487).

Lo mismo puede decirse de los posibles efectos de la grelina sobre la sensibilidad a la insulina. Varios estudios han sugerido que la grelina puede modificar la sensibilidad a la insulina, estableciendo un vínculo entre la señalización de la hormona digestiva y la susceptibilidad a la insulina (488,489). Sin embargo, estos estudios se basan en correlaciones estadísticas (donde la concentración sérica de la grelina es inversamente proporcional al grado de resistencia a la insulina) y por tanto, no ofrecen una prueba significativa. Por esta razón, el papel de la grelina

como un regulador directo de la sensibilidad a la insulina permanece enteramente hipotético.

Otro posible mecanismo es un cambio en el perfil en la secreción de adipocitocinas tras el bypass. Estas hormonas son secretadas por el tejido adiposo, y participan en diversos tipos de regulación fisiológica, incluyendo la sensibilidad a la insulina (490) y, posiblemente, en el riesgo cardiovascular (491). Algunas de estas moléculas (como visfatina y la leptina) se segregan en exceso en los obesos, mientras que otros, como la adiponectina) se producen en menores cantidades en los pacientes con resistencia a la insulina que en los sujetos de peso normal (492). El tejido adiposo (particularmente de las vísceras) también es el lugar de síntesis de factores de inflamación tales como la interleukina-6 y el factor necrosis tumoral α , que altera la sensibilidad a la insulina (493). Tras el bypass, los perfiles de secreción de estos factores cambian. El bypass disminuye las concentraciones circulantes de visfatina, leptina, TNF α , IL-6 y proteína C reactiva al tiempo que aumenta la adiponectina y mejora la sensibilidad a la insulina (478,494). Además, se ha demostrado que la infiltración de macrófagos de tejido adiposo humano (que reflejan inflamación) disminuye después del bypass (495).

Estos elementos perfectamente coordinados pueden estar implicados en la mejora del estado metabólico observado después del BGYR. Sin embargo, su contribución a los primeros efectos metabólicos del bypass sigue sin estar claro. De hecho, se podría argumentar que tales efectos no son específicos del BGYR, ya que tales cambios también se observan con la gastroplastia (496) y con las modificaciones del estilo de vida (dieta y actividad física) (497). Por esta razón, los cambios en los perfiles de adipocitocinas se interpretan como efectos adicionales a largo plazo y que depende de la pérdida de peso en lugar de un efecto específico del BGYR.

Un mecanismo descrito recientemente implica una disminución de la lipotoxicidad como factor clave en los efectos metabólicos del bypass. Los triglicéridos almacenados fuera de los adipocitos (también conocido como "lípidos ectópicos") son especialmente perjudiciales para la vía de señalización de la insulina (498). La resistencia a la insulina en el músculo y el hígado ha demostrado que está fuertemente correlacionada con el almacenamiento de triglicéridos en estos dos tejidos (499). El exceso de lípidos dentro de las células conduce a la acumulación intracelular de diacilglicerol que activa ciertas isoformas de la protein-kinasa-C que, a su vez, fosforila residuos de serina en el sustrato del receptor de insulina IRS-1. Este tipo de fosforilación se sabe que disminuye la señalización intracelular de la insulina (500).

Muchos estudios experimentales han demostrado que la depleción de los lípidos ectópicos de los tejidos aumenta la sensibilidad de estos a la insulina, destacando así la importancia de la lipotoxicidad en la fisiopatología de la resistencia a la insulina

(175). Sin embargo, ¿Son estos mecanismos los mismos que los observados en la cirugía bariátrica? El grupo de Ferrannini investigó esto en pacientes obesos resistentes a la insulina estudiando la sensibilidad a la insulina y los cambios en el contenido de triglicéridos intramusculares (biopsias musculares) tras BGYR (con determinaciones hechas justo antes y seis meses tras la cirugía) y una dieta baja en calorías. Además encontraron que el BGYR, mediante la inducción de una mala absorción de las grasas, da lugar a una rápida normalización de la hipertrigliceridemia y de la concentración circulante de ácidos grasos, considerada alta antes de la cirugía. La disminución de los ácidos grasos circulantes puede limitar la competición glucosa-lípidos y aumentar la sensibilidad a la insulina (498). El estudio también demostró que el BGYR puede provocar la eliminación total de los lípidos ectópicos de tejido muscular. La sensibilidad a la insulina de estos pacientes (determinada por clamp euglucémico-hiperinsulinémico) se normalizó también, a pesar de que los pacientes permanecieron obesos (IMC promedio se redujo de 51 kg/m² a 39 kg/m²). Estos efectos beneficiosos del BGYR se correlacionaron con reducciones en la circunferencia de la cintura y en el exceso de tejido adiposo visceral abdominal. Estos efectos no se observaron, sin embargo, en los pacientes obesos a raíz de una dieta intensa y de actividad física programada, cuyo IMC promedio se redujo de 51 kg/m² a 48 kg/m².

Se ha llegado a conclusiones similares en un reciente análisis espectroscópico no invasivo mediante resonancia magnética nuclear de los cambios en las concentraciones de triglicéridos intramusculares en un grupo de pacientes sometidos a cirugía de DBP (347). Estos estudios encontraron que las técnicas basadas en la malabsorción tienen un efecto específico sobre los lípidos ectópicos y su papel en la regulación de la resistencia a la insulina. Otra prueba de esto fue revelada por la falta de efecto de la liposucción del tejido adiposo subcutáneo en los parámetros metabólicos a pesar de la pérdida de peso considerable (265). La desaparición casi total de lipotoxicidad sobre todo en los músculos y de la esteatosis hepática juega un papel clave en los mecanismos específicos del BGYR, incluso antes de la normalización del IMC.

Estudios recientes han demostrado que el propio intestino probablemente juega un papel importante en los efectos metabólicos del bypass. De hecho, el intestino segrega incretinas como GLP-1 (501). Esto ha sido estudiado en detalle en las investigaciones sobre los efectos del BGYR. El GLP-1 es secretada por las células L del íleon y tiene efectos fisiológicos (incluyendo la secreción de insulina en aumento) y centrales, a través de los cuales se mejora la sensibilidad a la insulina y la producción de glucosa hepática (426). La secreción de GLP-1 es estimulada durante la absorción de glucosa, fructosa, ciertos péptidos y ácidos grasos libres. El GLP-1 también restaura la fase temprana de secreción de insulina en pacientes con diabetes tipo 2 y tiene efectos beneficiosos sobre la masa de células beta

pancreáticas (502). La secreción de GLP-1 se reduce por la diabetes tipo 2 (503-505) y por las dietas bajas en calorías (506). El BGYR excluye el yeyuno superior del circuito alimentario, y aproxima el íleon y el estómago, aumentando por lo tanto la secreción del GLP-1 (507).

Por lo tanto, el BG puede mejorar el metabolismo de los hidratos de carbono, actuando sobre la secreción y la sensibilidad a la insulina. Este efecto se observa inmediatamente después de la cirugía y pueden explicar los efectos metabólicos tempranos del bypass (508). Sin embargo, el aumento de la secreción de GLP-1 sólo se observa durante las comidas y tiene una duración de menos de una hora, mientras que la concentración de GLP-1 entre las comidas es baja debido a la fuerte restricción calórica (472). Ya que la mayoría los pacientes tienen sólo dos comidas al día durante las primeras 6 semanas tras la cirugía, el aumento de los niveles de GLP-1 durante el día es sólo transitoria.

Esta situación es por lo tanto, diferente de los efectos terapéuticos de los análogos de GLP-1, con los cuales se pueden obtener concentraciones plasmáticas de GLP-1 elevadas durante todo el día (370). El aumento transitorio en la concentración del GLP-1 observado después de un bypass gástrico puede, sin embargo, ser de gran importancia a corto plazo para estimular la secreción de insulina durante las comidas y evitar un aumento de la glucemia postprandial. A largo plazo, también puede ser importante para la preservación (o incluso restauración) de la masa de células beta pancreáticas.

Sin embargo, aún no se ha obtenido pruebas para confirmar o rechazar estas hipótesis. Otras incretinas han sido implicadas en los efectos metabólicos precoces del BGYR, incluyendo el péptido YY y polipéptido pancreático, que pertenecen a la misma familia que el neuropéptido Y. El PYY está ampliamente distribuido en toda la longitud del tracto digestivo, se co-localiza junto al GLP-1 y secreta durante las comidas, especialmente si la comida es rica en lípidos. Tiene un efecto de generación de saciedad inducida a través de los receptores Y2 expresados en el hipotálamo. La principal acción periférica de PYY es la reducción de la lipólisis, mediante la disminución de la concentración de ácidos grasos circulantes, el PYY aumenta la sensibilidad a la insulina. La concentración plasmática de PYY es baja en los sujetos obesos y aumenta considerablemente después del BGYR (443).

A pesar de que tanto el BGYR y el BAGUA a medida son procedimientos de bypass gástrico, existen grandes diferencias entre ambos que se reflejan en los resultados. En el BGYR, se realiza un asa biliopancreática de 70 cm y un asa alimentaria de 75 a 150 cm (509). En el BAGUA a medida (372,445) no se realiza asa alimentaria, y se excluye el intestino delgado (asa biliopancreática) a 100 cm (IMC 24-29), 120 cm (IMC 30-32), 150 cm (IMC 33-34) del ligamento de Treitz (372,445), dejando de canal común la longitud restante del intestino delgado.

Estas diferencias en las medidas de las diferentes asas de ambos procedimientos, causan los diferentes resultados sobre el metabolismo glucémico y absorción de los alimentos. En el BGYR, el alimento llega a un intestino sin secreción biliopancreática causando rápidamente una respuesta insulínica que puede llegar a causar no solo mejoría del metabolismo glucémico, sino también puede causar hipoglicemias (510). En el BAGUA a medida, el alimento llega a un asa de intestino delgado más distal (dependiendo del IMC del paciente) pero con secreción biliopancreática, lo que causa que el metabolismo glucémico se restablezca sin causar cuadros de hipoglucemia.

Además, es importante mencionar, que no existe en la literatura, pacientes con DM1 con IMC <30 operados específicamente para tratar su diabetes. Lo cual hasta ahora nos ha dejado mucha enseñanza. A pesar de que este tipo de pacientes no tienen reserva pancreática, tras cirugía han mejorado notablemente, no solo en la disminución del tratamiento antidiabético con insulina llegándose incluso a suspender, sino también en la mejoría concomitante de sus complicaciones relacionadas a la diabetes, por lo que esta enfermedad, al mejorar tras bypass gástrico nos enseña que hay un componente intestinal que ayuda al organismo a la homeostasis de la glucemia además del componente pancreático.

Nuestros resultados con BAGUA a medida muestran datos comparativos entre pacientes DM1 y DM2 tanto pre y postoperatorios a lo largo de 8 años de seguimiento.

La edad es un factor importante, ya que nuestros pacientes operados, recurrieron a nosotros a la edad de 48 ± 15 años (DM1) y 55 ± 10 años (DM2). Los pacientes con DM1, al ser enfermedad de aparición temprana en la vida, iniciaron la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento.

El IMC preoperatorio medio de nuestros pacientes fue relativamente menor en pacientes con DM1 $28,85 \pm 3,55$ que en pacientes DM2 $31,1 \pm 2,67$ ($p = 0.046^*$), ya que los pacientes con DM1 suelen ser en general pacientes no obesos, a diferencia de los DM2, donde la resistencia a la insulina debida al incremento de la grasa visceral es factor decisivo. Al final del estudio, el porcentaje de disminución del IMC en DM1 fue mayor que en los DM2 (DM1 22% [$p = 0.002^*$] vs DM2 17% [$p = 0.002^*$]).

La disminución del IMC es un aspecto relevante a tomar en cuenta cuando se decide operar a un paciente con IMC <30, para no llevarlo a un IMC debajo de lo normal, por lo cual primero lo llevamos a un eso más alto cuando es necesario.

Cabe destacar que el 46% de nuestros pacientes con DM1, tras cirugía alcanzaron ≤ 99 mg/dL de glucemia, seguido del 8% que alcanzó rangos de 100 a 125 mg/dL,

lo que demuestra la efectividad de la cirugía incluso en este tipo de pacientes con características propias diferentes a los diabéticos tipo 2 (péptido C cero). El 38% alcanzó cifras de 100 a 125 mg/dL de glucemia. El 16% de los pacientes mantuvieron cifras mayores de 126 mg/dL. Estas cifras se correlacionan con la HbA1c (según la ADA), donde el 8% de los pacientes alcanzó cifras menores de 5,7%, y el 46% de los pacientes osciló entre 5,7 a 6,4%. Según Brethauer, hay cambios en la distribución de los pacientes debido a los diferentes rangos que utiliza, alcanzándose cifras normales en el 16% de los pacientes (el doble que la ADA), y el 39% de los pacientes alcanzó cifras de 6 a 6,4%.

Estas cifras alcanzadas por los pacientes diabéticos tipo 1, la mayoría de los pacientes (37%), tenían más de 20 años de evolución de la enfermedad, seguidos de 16% en los rangos de 1 hasta 15 años y 15% en 16 a 20 años de evolución. Se ha demostrado en diabéticos tipo 2, que a menor duración de la enfermedad mejores resultados, porque la depleción de la insulina es menor en estos pacientes. Sin embargo, en pacientes con DM1, no hay evidencia científica del efecto de la cirugía de diabetes sobre el páncreas, sobretodo porque no hay insulina endógena circulante producida por el paciente. Aún así, el efecto de la cirugía sobre este tipo de pacientes es relevante, ya que al presentarse mejoría en los niveles de glucemia y la HbA1c, sus requerimientos de insulina cambian y requieren menos, y de otro tipo de insulina exógena, como se muestra en el apartado 5,6.

En los pacientes con DM2, el 51% alcanzó cifras menores de ≤ 99 mg/dL de glucemia. Sólo 1 paciente alcanzó cifras de 100 - 125 mg/dL de glucemia a los 8 años, que está incluido en el 24% de los pacientes que mantuvieron en esas cifras. El 25% permaneció con cifras ≥ 126 mg/dL después del primer año postoperatorio. En relación a la HbA1c, según la ADA, el 39% alcanzó la normalidad encontrando un paciente dentro de esas cifras a los 8 años de seguimiento; y el 37% alcanzó cifras de 5,7 - 6,4% con seguimiento a 5 años. Respecto a los criterios de Brethauer, la distribución de pacientes cambia. El 56% alcanzó las cifras de normalidad seguidos del 21% con cifras de 6 - 6,4%. En este caso, la duración de la DM tuvo un pico de 29% de pacientes con 6-10 años de evolución, seguidos del 23% con 11-15 años, 21% con 1-5 años, 14% de 16 a 20 años y 13% con más de 20 años de evolución de la DM. Aspecto fundamental encontrado en relación a los resultados glucémicos y de la HbA1c.

Lo mencionado previamente, nos lleva a analizar la existencia de remisión, mejoría o recurrencia de la enfermedad en nuestros pacientes tras cirugía.

Según las guías realizadas por ADA (Diabetes Care, 2009) y Bretahuer (Ann Surg, 2013), son distintos en los parámetros funcionales, pero aceptados mundialmente.

En nuestros pacientes con DM1, se alcanzó la mejoría del 100% de nuestros pacientes operados. Respecto a los pacientes DM2, el 9% y 11% (según ADA y Brethauer respectivamente) alcanzaron la remisión prolongada. El 24% y 29% (según ADA y Brethauer respectivamente) alcanzaron la remisión completa, y el 28% y 15% (según ADA y Brethauer respectivamente) alcanzaron la remisión parcial. El 40% (según Brethauer) alcanzó la mejoría y hubo recurrencia en el 5%. El resumen, el 61% de los pacientes obtuvo algún tipo de remisión de la DM según la ADA y según los criterios de Brethauer el 55% consiguieron la remisión y el otro 45% alcanzaron la mejoría.

Estos datos corroboran la eficacia del BAGUA a medida, sin embargo, nuestros pacientes mostraron 100% de satisfacción con la cirugía respecto a los resultados sobre la diabetes por la disminución o suspensión del tratamiento médico, así como mejoría de sus complicaciones como se verá en los apartados siguientes.

La hipoglucemia preoperatoria en los DM1 alcanzó hasta el 69% de nuestros pacientes, con una remisión hasta del 50% de los cuadros tras cirugía. En los DM2 alcanzó hasta el 20% de los pacientes con una tasa de remisión de hasta el 69% de los cuadros de hipoglucemia, contrariamente a algunos pacientes operados por Himpens y cols (511), quienes a pesar de no ser diabéticos antes de ser operados de BGYR, presentaron síntomas de hipoglucemia severa, que requirieron reconversión del BGYR posteriormente.

Sin embargo, la hipoglucemia no ha sido demostrada en otros procedimientos como la gastroplastia vertical con banda o banda gástrica, por lo que la exclusión del intestino proximal y el paso más rápido de los nutrientes al intestino distal sugiere una marcada mejoría en la sensibilidad a la insulina y su secreción incretino-dependiente, ya que el GLP1 en exceso reduce la apoptosis y puede producir expansión de los islotes. La hipoglucemia producida en el BGYR, suele manifestarse 2- 3 años después de la cirugía, puede ser con cuadros de repetición y que muchas veces la reconversión no es exitosa debido a los cambios metabólicos profundos como la hiperplasia difusa de los islotes y la expansión de la masa de células beta que ya se han realizado (512). En nuestros pacientes no se han presentado casos de hipoglucemia postoperatoria, muy por el contrario, la tasa de remisión de ésta cuando antes de la cirugía es alta, lo que demuestra que la cirugía logra la homeostasis de la glucemia no solo en pacientes DM2, sino en DM1 por mecanismos aún no conocidos. Sin embargo, se sabe que hay una tasa de replicación celular beta en respuesta a ciertos factores como el embarazo, daño mecánico o químico, por lo que es un órgano que presenta cierta plasticidad. La población celular beta se puede incrementar por medio de la neogénesis de las células madre y la transdiferenciación de las células alfa a beta ocasionando regeneración. Algunos de los factores de crecimiento que pueden estimular el crecimiento de las células β como el IGF-1 y la hormona de crecimiento (43) y la cirugía de diabetes podrían evocar

algún mecanismo aun desconocido. Es importante mencionar, que en este estudio, se logró suspender la insulina en el 8% de los pacientes con DM1.

Los datos antes mencionados, nos llevan a analizar los cambios en el tratamiento de la DM tras BAGUA a medida, lo que implica modificaciones en el 100% de los pacientes.

En los pacientes con DM1, el uso de ADO se suspendió en 60% y el uso de insulina en 8% (ambos $p=0.000^*$). El uso combinado disminuyó de manera global en 20% ($p=0.000^*$). En los pacientes con DM2, la suspensión del tratamiento con ADO alcanzó el 66%, el uso de insulina se suspendió en el 95% y el uso mixto en 50% (todos $p=0.000^*$). Por lo que la remisión y mejoría de los pacientes fue francamente evidente disminuyendo los múltiples medicamentos o múltiples dosis de insulina, al uso de solo 1 medicamento (DM1 vs DM2 $p=0.000^*$) o la suspensión de ellos, en ambos tipos de pacientes, en solo en los DM2 donde no se logró suspender la totalidad del tratamiento. Por lo tanto, la tasa de suspensión total del uso de ADO fue del 60% y del 8% en insulina en DM1. En los DM2, la suspensión de los ADO alcanzó el 66% y la insulina el 95% de los pacientes.

Modificaciones importantes en la medicación, reflejan la mejoría en la homeostasis de la glucemia ($p=0.000^*$) y que también se ve reflejado en la mejoría de las comorbilidades como la hipertensión arterial, donde se encontró incremento de la presencia de HTA si el IMC se incrementa (IMC 30-34 en DM1 el 30% y en DM2 69% de los pacientes). Sin embargo, en ese grupo de IMC, la resolución de la misma fue de 75% y 85% respectivamente. Pero se resolvió en todos los casos con IMC <30 . De manera global, la resolución de la HTA en DM1 alcanzó el 83% y en DM2 el 86%. Resultados que tienen que ver con la homeostasis de la glucemia por la mejoría de la glicación avanzada de los vasos sanguíneos, sino también con la pérdida de peso.

En cuanto a la dislipidemia, la mejoría del colesterol tras cirugía no fue significativa en pacientes DM1, no así en pacientes DM2 ($p=0.000^*$), donde la fisiopatología de la dislipidemia se puede relacionar a la presencia de diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico. Los triglicéridos si tuvieron significación en ambos tipos de pacientes, en DM1 fue de ($p=0.009^*$), y en DM2 ($p=0.001^*$), lo cual puede sugerir su asociación con la resistencia a la insulina.

El síndrome metabólico se presentó en el 38% de los DM1 logrando remisión del 80% en estos pacientes, donde el IMC 25-29 tenía el 60% de los pacientes. En los DM2, el 78% era portador y tras cirugía remitió en el 74% de los pacientes. En este grupo de pacientes, el 69% estaba en el rango de IMC 30-34. Lo que significa que a mayor IMC en DM2 mayor incidencia de síndrome metabólico.

Las complicaciones micro- y macro-vasculares presentes en nuestros pacientes, fueron diversas. En DM1, la mayor incidencia fue en la retinopatía (31%) desarrollada a partir de los 6 a más de 20 años de evolución de la DM, resolviéndose en el 25% de los pacientes que tenían más de 20 años de DM (DM1).

La neuropatía en los DM1 se presentó en el 8% de los pacientes dentro de los primeros 5 años de DM, resolviéndose en el 100% de los pacientes tras cirugía. La nefropatía (16% de los pacientes) presente en los rangos de evolución de la diabetes de 11-15 y más de 20 años no logró resolución tras BAGUA. Las complicaciones vasculares presentes y la disfunción sexual se resolvieron en el 16% de los casos.

En los pacientes con DM2, la mayor resolución de las complicaciones se presentó en tiempo corto de evolución de la DM (6-10 años de evolución). La retinopatía fue la complicación prevalente en el 18% de los pacientes resolviéndose en el 42% de los pacientes, sobre todo en los que tenían DM de 6 a 10 años de evolución. La nefropatía estuvo presente en el 13% de los pacientes y se resolvió en el 55% de los casos.

Las complicaciones cardíacas (no presentes en pacientes con DM1 en este estudio) la desarrollaron el 10% de los pacientes con DM2, sin lograr resolución o mejoría tras cirugía. Las complicaciones vasculares periféricas se desarrollaron en el 5% de los pacientes, remitiendo en el 50% de los casos. La neuropatía (4% de los pacientes), remitió en el 100% de los pacientes, y finalmente la disfunción sexual estuvo presente en el 15% de los pacientes DM1 y se resolvió en el 100% de los casos. En pacientes con DM2, 13 pacientes (16%) eran portadores de disfunción sexual, y tras cirugía en el 54% de estos pacientes remitió la disfunción.

La remisión de las complicaciones en la diabetes, ha sido descrita en la literatura (513), sin embargo las complicaciones cardíacas de nuestros pacientes no lograron remisión como las descritas. Sin embargo, la resolución del resto de las complicaciones incluyendo la disfunción sexual se llevó a cabo.

El uso de suplementos nutricionales tras BAGUA a medida, fue en el 39% de los pacientes con DM1. Lo más consumido por los pacientes fue calcio y vitamina D (23%), seguidos de hierro y magnesio en 8% de los pacientes.

En los pacientes con DM2, el hierro fue el más consumido en 28% seguido de complejo B (11%) calcio y vitamina D en el 9%, y magnesio en el 8% de los pacientes. En total, el 39% de los DM1 y 32% de los DM2 usaron algún tipo de suplemento.

El uso de estos suplementos no fue indicación directa del cirujano investigador, pero fueron usados de manera automedicada o prescrita por otro médico de manera preventiva.

Los síntomas abdominales tras la cirugía de diabetes fueron reflujo, dolor abdominal, vómito, dispepsia, intolerancia a lactosa (1 caso), gases intestinales de diferente olor y consistencia blanda de las heces según el tipo de alimento consumido.

En los pacientes con DM1, el 38% presentó síntomas de reflujo y el 69% manifestó tener gases intestinales de diferente olor.

En DM2, el 28% presentó reflujo, 9% dispepsia, 62% gases intestinales de diferente olor, heces blandas en el 30%, intolerancia a la lactosa (1%) y vómitos en un paciente cuando ingería rápidamente alimentos.

Una vez analizados los parámetros previos, ningún paciente mencionó tener buena calidad de vida de manera preoperatoria, lo cual mejoró espectacularmente a un 69% en DM1 y el 68% de los pacientes en DM2 tras cirugía. La mala calidad de vida tras cirugía permaneció en el 8% en DM1 y en DM2 el 9% de los pacientes debido a la sintomatología abdominal tras cirugía, mas no por efecto sobre la diabetes. El 100% de los pacientes consideró que se volvería a operar de ser necesario para mejorar su diabetes. La principal satisfacción referida fue por la disminución o suspensión de la medicación, y el poder consumir el alimento que ellos desearan.

Estamos de acuerdo con Ribaric y cols (514) en su meta-análisis, donde hace comparativa entre la cirugía bariátrica convencional vs terapia médica convencional, donde se ha demostrado la mejoría de los parámetros glucémicos tras cirugía bariátrica alcanzando las metas establecidas por la ADA, lo que sucedió con nuestros pacientes, lo que también favorece a la reducción de las comorbilidades del síndrome metabólico (Swedish Obese Subject) (283) y las complicaciones micro- y macro-vasculares (430). Los resultados obtenidos en nuestros pacientes, son comparables a los encontrados por otros grupos con el mismo rango de IMC (373).

La investigación actual se centra en los resultados obtenidos en la modificación del IMC y la remisión de la DM tipo 2 o mejoría de la tipo 1 tras cirugía, realizando una comparativa del uso de medicación preoperatoria versus postquirúrgica en pacientes no obesos, alcanzando la mejoría o remisión de la DM2, y mejoría en la DM1, que la terapia convencional no logra, causando cambios en el tratamiento médico. Efecto corroborado por el análisis de la reducción de HbA1C y la glucemia. También demuestra que la cirugía tiene efectos de remisión sobre las complicaciones micro- y macro-vasculares, así como en la remisión o mejoría del síndrome metabólico, lo cual se traduce en una mejoría en la calidad de vida de los

pacientes operados con una satisfacción del 100% respecto a los resultados sobre la DM.

Después de analizar que operar a pacientes con DM1 nos deja mucha enseñanza de esta enfermedad, es importante considerar por qué operar a pacientes con IMC 24-34. Lee WJ et al (515) pone en evidencia que la prevalencia de la diabetes mellitus es mayor entre IMC 18 y 34, con su máxima expresión en IMC 24. Lo cual es un indicio de que se deben buscar estrategias para operar a pacientes diabéticos con IMC 24-34 y brindarles los beneficios que actualmente tienen los obesos mórbidos diabéticos en la resolución de sus patologías y en la mejoría de la calidad de vida.

Sin embargo, estamos conscientes de que es necesario realizar estudios clínicos aleatorios randomizados o estudios clínicos experimentales sobre pacientes DM1 y DM2 para aumentar la fuerza predictiva de este estudio, ya que nuestra investigación manejó pacientes que recurrieron a nosotros para tratar su diabetes y/o su estado actual de las comorbilidades o complicaciones de la diabetes. Sin embargo es importante remarcar que nuestro estudio es pionero sobre la cirugía de diabetes en pacientes DM1.

Otra limitación de este estudio son los años de seguimiento de los pacientes, ya que se necesita continuar con el seguimiento a largo plazo para conocer los efectos de la cirugía a través del tiempo y la toma de muestras analíticas de sangre en cada cita para tener una mejor comprensión de los resultados.













Por lo tanto, los médicos clínicos deben evaluar la evidencia que ofrece la cirugía de diabetes vs terapia convencional, no solo por los resultados benéficos obtenidos y el bajo riesgo quirúrgico que se tiene, sino valorando el beneficio que los pacientes obtienen a lo largo de su vida con la mejoría de la calidad de vida y disminuyendo la morbi-mortalidad asociada a la diabetes.

7. CONCLUSIONES

- El control glucémico de los pacientes diabéticos tipo 1 o 2 con IMC 24-34 tras BAGUA a medida fue evidenciado por la normalización de los niveles de glucemia y la HbA1c dentro de rangos normales y la disminución o suspensión del tratamiento farmacológico. Incluso se presentó en los pacientes con DM1 quienes no tienen circulación endógena de insulina. La tasa de remisión de la DM2 fue comparable a otros estudios realizados en obesos. La mejoría en pacientes con DM1 operados específicamente para tratar la enfermedad, superó las expectativas de las guías internacionales para su control por medio del tratamiento médico.
- El síndrome metabólico tuvo remisión en ambos tipos de DM tras cirugía logrando estabilizar cifras de colesterol, triglicéridos, HTA y el sobrepeso (en pacientes portadores).
- La cirugía de diabetes realizada en pacientes con evolución temprana de la diabetes tipo 1 y 2, alcanzó mayor tasa de remisión, así como la remisión del síndrome metabólico fue notablemente mejor en IMC más bajo en DM1 e IMC más alto en DM2.
- La mayoría de las complicaciones de la DM, incluso las de larga evolución, lograron mejoría tras BAGUA a medida como los descritos en otros estudios en pacientes obesos.
- La calidad de vida de los pacientes con DM1 y 2, se incrementó de manera notable tras cirugía, con la satisfacción al 100% en ambos tipos de DM en los resultados sobre la diabetes. Los pacientes que manifestaron continuar con mala calidad de vida, refirieron que se debió a sintomatología gastrointestinal.
- Nuestros resultados muestran que los pacientes diabéticos tipo 1 presentaron mejoría a pesar de que no tienen reserva pancreática, lo cual pone de manifiesto la importancia del tracto digestivo en el metabolismo de los hidratos de carbono y el control glucémico. Estos mecanismos deberán ser aclarados.

8. ANEXOS

8.1. Anexo 1: Test de Calidad de Vida Moorehead-Ardelet II (MA-II).

Cuestionario Moorehead-Ardelet (MA II)	
1. La mayoría de las veces me siento	
 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	muy mal muy bien
2. La actividad física me divierte	
 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	poco mucho
3. Mis contactos sociales satisfactorios son	
 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	poco mucho
4. Yo soy capaz de trabajar	
 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	no del todo mucho
5. Tengo ganas de actividad sexual	
 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	poco mucho
6. Mi actitud para la comida es	
 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	vivo para comer como para vivir

¡ Muchas gracias !

Calificación de la calidad de vida:

Buena: 42 a 60 puntos

Regular: 18 a 41 puntos

Mala: 1 a 18 puntos.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Diaz-Nieto L, Galán-Cuevas S, Fernández-Pardo G. Grupo de autocuidado de diabetes Mellitus tipo 2. Rev Salud Púb Méx. 1993; 35(2):169-76.
2. Nelson DL, Cox MM. Principios de Bioquímica. Lehninger. 4ta Ed. Barcelona: Omega, 2005.
3. Murray R K, Rivera Muñoz, B. Bioquímica de Harper. 16a ed. México: Manual Moderno. 2007.
4. Farrell JJ. Digestion and absorption of nutrients and vitamins. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010.
5. Mahan LK, Escott-Stump S. Nutrición y Dietoterapia de Krause. 10 ed. McGraw-Hill Interamericana. México; 2001.
6. Flatt JP. Glycogen levels and obesity. Int J Obes Relat Metab Disord. 1996; 20;(Suppl 2):1-11.
7. Hall JE, Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica. 12 ed. Philadelphia/US: Elsevier - Health Sciences Division; 2011. P. 1120.
8. Rodríguez MH, Gallego AS. Tratado de Nutrición. Madrid: Ediciones Días de Santos S.A.; 1999. 199 p.
9. Qureshi K, Abrams GA. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2007; 13(26):3540-53.

10. Duca FA, Lam TK. Gut microbiota, nutrient sensing and energy balance. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16(Suppl 1):68-76.
11. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature.* 2007; 449(7164):804–810.
12. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69(5):1035–1045.
13. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007; 5(7):177.
14. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature.* 2007; 449(7164):811–818.
15. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010; 464(7285):59-65.
16. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(3):534–538.
17. Manichanh C, Reeder J, Gibert P, Varela E, Llopis M, Antolin M, Guigo R, Knight R, Guarner F. Reshaping the gut microbiome with bacterial transplantation and antibiotic intake. *Genome Res.* 2010; 20(10):1411–1419.
18. Serino M, Luche E, Chabo C, Amar J, Burcelin R. Intestinal microflora and metabolic diseases. *Diabetes Metab.* 2009; 35(4):262–272.
19. Sonnenburg ED, Zheng H, Joglekar P, Higginbottom SK, Firbank SJ, Bolam DN, Sonnenburg JL. Specificity of polysaccharide use in intestinal *Bacteroides* species determines diet-induced microbiota alterations. *Cell.* 2010; 141(7):1241–1252.

20. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444(7121):860–867.
21. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444(7122):1022–3.
22. Larsen N, Vogensen FK, Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, Al-Soud WA, Sørensen SJ, Hansen LH, Jakobsen M. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010; 5(2):9085.
23. Burcelin R, Serino M, Chabo C, Blasco-Baque V, Amar J. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol*. 2011; 48(4):257–73.
24. Velagapudi VR, Hezaveh R, Reigstad CS, Gopalacharyulu P, Yetukuri L, Islam S, Perkins R, Borén J, Oresic M, Bäckhed F. The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice. *J Lipid Res*. 2010; 51(5):1101–1112.
25. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, Mariat D, Corthier G, Doré J, Henegar C, Rizkalla S, Clément K. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010; 59(12):3049–3057.
26. Wu X, Ma C, Han L, Nawaz M, Gao F, Zhang X, Yu P, Zhao C, Li L, Zhou A, Wang J, Moore JE, Millar BC, Xu J. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. *Current Microbiology*. 2010; 61(1):69–78.
27. Koren O, Spor A, Felin J, Fåk F, Stombaugh J, Tremaroli V, Behre CJ, Knight R, Fagerberg B, Ley RE, Bäckhed F. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011; 108 (supplement 1):4592–4598.
28. Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol*. 2014; 29(5):190.
29. Quercia I, Dutia R, Kotler DP, Belsley S, Laferrère B. Gastrointestinal changes after bariatric surgery. *Diabetes Metab*. 2014; 40(2):87–94.

30. Pittman I, Philipson L, Steiner D. Insulin biosynthesis, secretion, structure, and structure-activity relationships. Editors. SourceEndotext [Internet]. South Dartmouth (MA); 2009.
31. Chan SJ, Keim P, Steiner DF. Cell-free synthesis of rat preproinsulins: characterization and partial amino acid sequence determination. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1976; 73(6):1964-8.
32. Schmitz O, Rungby J, Edge L, Juhl CB. On high-frequency insulin oscillations. *Ageing Res Rev*. 2008; 7(4):301-5.
33. Scharfmann R, Rachdi L, Ravassard P. Concise review: in search of unlimited sources of functional human pancreatic beta cells. *Stem Cells Transl Med*. 2013; 2(1):61-7.
34. Suckale J, Solimena M. Pancreas islets in metabolic signaling--focus on the beta-cell. *Front Biosci*. 2008; 13:7156-71.
35. Tager H, Given B, Baldwin D, Mako M, Markese J, Rubenstein A, Olefsky J, Kobayashi M, Kolterman O, Poucher R. A structurally abnormal insulin causing human diabetes. *Nature*. 1979; 281(5727):122-5.
36. Ausk KJ, Boyko EJ, Ioannou GN. Insulin resistance predicts mortality in nondiabetic individuals in the U.S. *Diabetes Care*. 2010; 33(6):1179-85.
37. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979; 237(3):214-23.
38. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28(7):412-9.
39. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004; 27(6):1487-95.
40. Lee JW, Brancati FL, Yeh HC. Trends in the prevalence of type 2 diabetes in Asians versus whites: results from the United States National Health Interview Survey, 1997-2008. *Diabetes Care*. 2011; 34(2):353-7.

41. Seino S, Shibasaki T, Minami K. Pancreatic beta-cell signaling: toward better understanding of diabetes and its treatment. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010; 86(6):563-77.
42. Abdelli S, Bonny C. JNK3 maintains expression of the insulin receptor substrate 2 (IRS2) in insulin-secreting cells: functional consequences for insulin signaling. *PLoS One.* 2012; 7(5):35997.
43. Fu Z, Gilbert ER, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2013; 9(1):25-53.
44. Donath MY, Halban PA. Decreased beta-cell mass in diabetes: significance, mechanisms and therapeutic implications. *Diabetologia.* 2004; 47(3):581-9.
45. Weir GC, Laybutt DR, Kaneto H, Bonner-Weir S, Sharma A. Beta-cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes. *Diabetes.* 2001; 50(Suppl 1):154–9.
46. Zhou YP, Marlen K, Palma JF, Schweitzer A, Reilly L, Gregoire FM, Xu GG, Blume JE, Johnson JD. Overexpression of repressive cAMP response element modulators in high glucose and fatty acid-treated rat islets. A common mechanism for glucose toxicity and lipotoxicity? *J Biol Chem.* 2003; 278(51):51316-23.
47. Bonner-Weir S. beta-cell turnover: its assessment and implications. *Diabetes.* 2001; 50 (Suppl 1):S20–4.
48. Freidenberg GR, Reichart D, Olefsky JM, Henry RR. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Effect of weigh loss. *J Clin Invest.* 1988; 82(4):1398-406.
49. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Bogardus C. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med.* 1993; 329(27):1988-92.
50. Warram JH, Martín BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic patients. *Ann Intern Med.* 1990, 113:909-915.

51. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN, Azen SP. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes*. 2002; 51(9):2796-803.
52. McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51:7-18.
53. Unger RH, Orci L. Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24(suppl. 4):S28-S32.
54. Moeschel K, Beck A, Weigert C, Lammers R, Kalbacher H, Voelter W, Schleicher ED, Häring HU, Lehmann R. Protein kinase C-zeta-induced phosphorylation of Ser318 in insulin receptor substrate-1 (IRS-1) attenuates the interaction with the insulin receptor and the tyrosine phosphorylation of IRS-1. *J Biol Chem*. 2004; 279(24):25157-63.
55. Jacob S, Mascham J, Rett K, Bretchtl K, Volk A, Renn W, Maerker E, Matthaei S, Schick F, Claussen CD, Haring HU. Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes*. 1999; 48(5):1113-9.
56. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*. 1963; 1(7285):785-9.
57. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000; 106(2):171-6.
58. Rothman DL, Shulman RG, Shulman GI. ³¹P nuclear magnetic resonance measurements of muscle glucose-6-phosphate. Evidence for reduced insulin-dependent muscle glucose transport or phosphorylation activity in non-insulindependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1992; 89(4):1069-75.
59. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2002; 32 (suppl 3):14-23.
60. Kraegen EW, Clark PW, Jenkins AB, Daley EA, Chisholm DJ, Storlien LH. Development of muscle insulin resistance after liver insulin resistance in high-fat-fed rats. *Diabetes*. 1991; 40:1397-1403.

61. Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes*. 1997; 46:983-988.
62. Kim JK, Cavrilova O, Chen Y, Reitman ML, Shulman GI. Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *J Biol Chem*. 2000; 275:8456-8460.
63. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*. 2000; 11:3232-3273.
64. Rangwala SM, Lazar MA. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes and metabolism. *Trends Pharmacol Sci*. 2004; 25:331-336.
65. Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature*. 1999; 401:73-76.
66. Perez C, Fernandez-Galaz C, Fernández-Agullo T, Arribas C, Andres A, Ros M. Leptin impairs insulin signalling in rat adipocytes. *Diabetes*. 2004; 53:347-353.
67. Ceddia RB, Koistinen HA, Zierath JR, Sweeney G. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *FASEB J*. 2002; 1163-1176.
68. Bastard JP, Jardel C, Brucker E, Blondy P, Capeau J, Laville M. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:3338-3342.
69. Liu E, Kitajima S, Higak Y, Marimoto M, Sun H, Watanabe T. High lipoprotein lipase activity increases insulin sensitivity in transgenic rabbits. *Metabolism*. 2005; 54:132-138.
70. Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS. A cystein-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem*. 2001; 276:11252-11256.
71. Muse ED, Obici S, Bhanot S, Monia BP, McKay RA, Rajala MW, Rossetti L. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest*. 2004; 114:232-239.
72. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003; 112:1785-1788.

73. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27(suppl 3):S53-S55.
74. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003; 112:1821-1830.
75. Blaak EE, Wagenmakers AJ, Glatz JF, Wolffenbuttel BH, Kemerink GJ, Heidendal GA, Saris WH. Plasma FFA utilization and fatty acid-binding protein content are diminished in type 2 diabetic muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 279(1):146-54.
76. Kelley DE, Goodpaster BH, Wing RR, Simoneau JA. Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity and weight loss. *Am J Physiol.* 1999; 277:E1130-E1141.
77. Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002; 51:2944-2950.
78. Ritov VB, Meshikova EV, He J, Kelley DE. Deficiency of subsarcolemmal mitochondria in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005; 54:8-14.
79. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science.* 2003; 300:1140-1142.
80. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med.* 2004; 350:664-671.
81. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 87(1):4-14.
82. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2011; 28(6):628-42.
83. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care.* 2014; 37 Suppl 1:S14-80.

84. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27:1047-53.
85. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gac Sanit*. 2006; 20 Suppl 1:15-24.
86. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, Hayflick L, Butler RN, Allison DB, Ludwig DS. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med*. 2005 ;352(11):1138-45.
87. Zimmet PZ. Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care. *Diabetologia*. 1999; 42:499-518.
88. Zimmet P. The burden of type 2 diabetes: are we doing enough? *Diabetes Metab*. 2003 ;29:6-18.
89. Diabetes care and research in Europe. The Sant Vincent Declaration. *G Ital Diabetol*. 1990; 10 Supl:143-4.
90. Goday A, Delgado E, Díaz Cadórniga F, Pablos P, Vazquez JA. Epidemiología de la diabetes tipo 2 en España. *Endocrinol Nutr*. 2002; 49:113-26.
91. Servicio Andaluz de Salud. Estudio DRECA: dieta y riesgo de enfermedades cardiovasculares en Andalucía. Sevilla: Consejería de Salud. *Gac Sanit*. 2006; 20 (Supl 1):15-24.
92. Franch J, Alvarez Torices JC, Alvarez Guisasola F, Diego Domínguez F, Hernández Mejía R, Cueto Espinar A. Epidemiología de la diabetes mellitus en la provincia de León. *Med Clin (Barc)*. 1992; 98:607-11.
93. Bayo J, Sola C, García F, Latorre PM, Vázquez JA. Prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina en Lejona (Vizcaya). *Med Clin (Barc)*. 1993; 101:609-12.
94. Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ, Rubio-Calvo E, Sánchez-Oriz E, Salvador-Oliván JA. Prevalence of Diabetes and Impaired Glucose Tolerance in Aragón, Spain. *Diabetes Care*. 1997; 20:534-6.

95. Castell C, Tresseras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes en Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999; 43:33-40.
96. Botas P, Delgado E, Castaño G, Díaz C, Prieto J, Díaz FJ. Prevalencia de Diabetes en Asturias. *Avances Diabetología.* 2000; 8:465-70.
97. De Pablos-Velasco PL, Martínez-Martín FJ, Rodríguez-Pérez F, Anía BJ, Losada A, Betancor P. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose intolerance in a Canarian Caucasian population. Comparison of the 1997 ADA and the 1985 WHO criteria. The Guia Study. *Diabet Med.* 2001; 18(3):235-41.
98. Soriguer-Escofet F, Esteve I, Rojo-Martinez G, Ruiz de Adana S, Catalá M, Merelo MJ, Aguilar M, Tinahones F, García-Almeida JM, Gómez-Zumaquero JM, Cuesta-Muñoz AL, Ortego J, Freire JM. Prevalence of latent autoimmune diabetes of adults (LADA) in Southern Spain. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002; 56(3):213-20.
99. Masiá R, Sala J, Rohlfis I, Piulats R, Manresa JM, Marrugat J. Prevalencia de diabetes mellitus en la provincia de Girona, España: el estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57(3):261-64.
100. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud 2003. [Citado 10 May 2015] Disponible en:
<http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/solicitud.htm>
101. López SJ, Martínez-Aedo Ollero MJ, Moreno MJ, Lora EA, Martínez VA. Variación de la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en niños de 0 a 14 años en Málaga (1982-1993). *An Esp Pediatr.* 1997; 47:17-22.
102. Fernández FI, Solana AA, Rufo RA. Management of Gestational Diabetes at the Primary Care Level. Proceedings of the Second International Conference of the Saint Vincent Declaration Primary Care Diabetes Group. Bruselas: Flemish Institute of General Practitioners, (1999).
103. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova M, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J, for the Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Care.* 2000; 23:1516-26.

104. Goday A, Castell C, Tresserras R, Canela J, Taberner JL, Lloveras G. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Catalonia (Spain). The Catalan Epidemiology Study Group. *Diabetología*. 1992; 35:267-71.
105. Serrano Ríos M, Moy CS, Serrano RM, Minuesa AA, Labat ME, Romero GZ, Herrera J. Incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in subjects 0-14 years of age in the Comunidad de Madrid, Spain. *Diabetologia*. 1990; 33:422-4.
106. Calle-Pascual AL, Vicente A, Martín-Álvarez PJ, Yuste E, de Matias J, Calle JR, Sanchez R. Estimation of the prevalence of diabetes mellitus diagnosed, and incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in the Avila Health Care region of Spain. *Diab Res and Clin Pract*. 1993; 19:75.
107. Chueca M, Oyarzábal M, Reparaz F, Garagorri JM, Sola A. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Navarre, Spain (1975-91). *Acta Paediatr*. 1997; 86:632-7.
108. Morales-Pérez FM, Barquero-Romero J, Pérez-Miranda M. Incidence of type 1 diabetes among children and young adults (0-29 years) in the province of Badajoz, Spain, during 1992 to 1996. *Acta Paediatr*. 2000; 89:101-4.
109. Carrillo A. Incidence of type 1 diabetes mellitus in the Canary Islands (1995-1996). Epidemiologic Group of the Canary Society of Endocrinology and Nutrition. *Rev Clin Esp*. 2000; 200(5):257-60.
110. Giralt MP, Santillana FL, Madrigal BD, Merlo GA, De La Torre BT, Barea FA. Incidencia en menores de 16 años y prevalencia de la diabetes mellitus tipo 1 en la provincia de Ciudad Real. *An Esp Pediatr*. 2001; 55:213-8.
111. Del Pino FA, López JP. Variación de la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en niños menores de 14 años en la provincia de Málaga (1982-2002). *An Esp Pediatr*. 2003; 58 Supl 2:118-38.
112. Cepedano DA, Barreiro CJ, Pombo AM. Incidencia y características clínicas al manifestarse la diabetes mellitus tipo 1 en niños de Galicia (España, 2001-2002). *An Pediatr (Barc)*. 2005; 62:123-7.
113. Zorrilla TB, Cantero RJL, Martínez CM. Estudio de la diabetes mellitus no insulino dependiente en atención primaria en la Comunidad de Madrid a través de la red de médicos centinelas. *Aten Primaria*. 1997; 20:543-8.

114. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin.* 2000; 115:534-9.
115. American Diabetes Association. Economic costs of Diabetes in the United States in 2002. *Diabetes Care.* 2003; 26:917-32.
116. Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. The cost of type 2 diabetes in Spain: the CODE-2 study. *Gac Sanit.* 2002; 16(6):511-20.
117. Hart WM, Espinosa C, Rovira J. El coste de la diabetes mellitus conocida en España. *Med Clin.* 1997; 109:289-93.
118. López BJ, Serrano AP, Duque GB. Los costes socioeconómicos de la diabetes mellitus. *Aten Primaria.* 2002; 29:145-50.
119. Carral F, Aguilar M, Oliveira G, Mangas A, Doménech I, Torres I. Increased hospital expenditures in diabetic patients hospitalized by cardiovascular diseases. *J Diabetes Complications.* 2003; 17:331-6.
120. Hart WM, Espinosa C, Rovira J. A simulation model of the cost of the incidente of IDDM in Spain. *Diabetología.* 1997; 40:311-8.
121. Ballesta GMJ, Carral LF, Oliveira FG, Girón GJA, Aguilar DM. Economic costs associated to type 1 diabetes. *Rev Clin Esp.* 2005; 205(11):523-7.
122. Ballesta M, Carral F. Costes directos e indirectos de la diabetes mellitus tipo 2. *Avances en Diabetes.* 2002; 18 Supl 1:20.
123. Connolly V, Unwin N, Sheriff P, Bilous R, Kelly W. Diabetes prevalence and socioeconomic status: a population based study showing increased prevalence of type 2 diabetes mellitus in deprived areas. *J Epidemiol Community Health.* 2000; 54(3):173-7.
124. Chaturvedi N, Jarrett J, Shipley MJ, Fuller JH. Socioeconomic gradient in morbidity and mortality in people with diabetes: cohort study findings from Whitehall study and the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *BMJ.* 1998; 316(7125):100-5.

125. Riste L, Khan F, Chruickshank K. High prevalence of type 2 diabetes in all ethnic groups, including Europeans in a British inner city. *Diabetes Care*. 2001; 24:1377-83.
126. Robbins JM, Vaccarino V, Zhang H, Kasl SV. Excess type 2 diabetes in African-American women and men aged 40-74 and socioeconomic status: evidence from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Epidemiol Community Health*. 2000; 54(11):839-45.
127. Hippisley-Cox J, O'Hanlon S, Coupland C. Association of deprivation, ethnicity, and sex with quality indicators for diabetes: population based survey of 53000 patients in primary care. *BMJ*. 2004; 329:1267-9.
128. Brown AF, Ettner SL, Piette J, Weinberger M, Gregg E, Shapiro MF, Karter AJ, Safford M, Waitzfelder B, Prata PA, Beckles GL. Socioeconomic position and health among persons with diabetes mellitus: a conceptual framework and review of the literature. *Epidemiol Rev*. 2004; 26:63-77.
129. Kumari M, Head J, Marmot M. Prospective study of social and other risks factors for incidence of type 2 diabetes in the Whitehall study. *Arch Intern Med*. 2004; 164:1873-80.
130. Gutierrez-Fisac JL, Regidor E, Banegas JR, Rodriguez AF. The size of obesity differences associated with educational level in Spain, 1987 and 1995/97. *J Epidemiol Community Health*. 2002; 56:457-60.
131. Larrañaga I, Arteagoitia JM, Rodríguez JL. Red de Médicos Vigía. Desigualdades socioeconómicas en pacientes diabéticos tipo 2. CAPV. Seminario RCESP Políticas de Salud y Desigualdades. Barcelona, 2005. [Documento mimeografiado].
132. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1997; 20:1183-1197.
133. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Ginebra: World Health Org.; 1999.

134. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. Ginebra: World Health Org.; 2006.
135. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2013; 36 Suppl 1:S67-74.
136. Stoffers DA. The development of beta-cell mass: recent progress and potential role of GLP-1. Horm Metab Res. 2004; 36(11-12):811-21.
137. Tourrel C, Bailbe D, Lacorne M, Meile MJ, Kergoat M, Portha B. Persistent improvement of type 2 diabetes in the Goto-Kakizaki rat model by expansion of the beta-cell mass during the prediabetic period with glucagon-like peptide-1 or exendin-4. Diabetes. 2002; 51(5):1443-52.
138. Marchetti P, Del Guerra S, Marselli L, Lupi R, Masini M, Pollera M, Bugliani M, Boggi U, Vistoli F, Mosca F, Del Prato S. Pancreatic islets from type 2 diabetic patients have functional defects and increased apoptosis that are ameliorated by metformin. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(11):5535-41.
139. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature. 2006; 444(7121):840-6.
140. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. Diabetes. 2003; 52(1):102-10.
141. Polonsky KS. Dynamics of insulin secretion in obesity and diabetes. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000; 24 (Suppl 2):S29-31.
142. Flier SN, Kulkarni RN, Kahn CR. Evidence for a circulating islet cell growth factor in insulin-resistant states. Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98(13):7475-80.
143. Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. J Clin Invest. 2006; 116(7):1802-12.
144. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. Cell Metab. 2006; 3(3):153-65.
145. Holman RR. Assessing the potential for alpha-glucosidase inhibitors in prediabetic states. Diabetes Res Clin Pract. 1998; 40 (Suppl):S21-5.

146. Jaikaran ET, Clark A. Islet amyloid and type 2 diabetes: from molecular misfolding to islet pathophysiology. *Biochim Biophys Acta*. 2001; 1537(3):179–203.
147. Poitout V, Amyot J, Semache M, Zarrouki B, Hagman D, Fontes G. Glucolipotoxicity of the pancreatic beta cell. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1801(3):289–298.
148. Poitout V, Robertson RP. Minireview: Secondary beta-cell failure in type 2 diabetes--a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology*. 2002; 143(2):339–42.
149. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007; 87:1409–39.
150. Deacon CF. Circulation and degradation of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res*. 2004; 36:761–5.
151. Kjems LL, Holst JJ, Volund A, Madsbad S. The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes*. 2003; 52:380–6.
152. Creutzfeldt W, Ebert R. New developments in the incretin concept. *Diabetologia*. 1985; 28:565–73.
153. Bose M, Oliván B, Teixeira J, Pi-Sunyer FX, Laferrère B. Do Incretins play a role in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: What are the evidence? *Obes Surg*. 2009; 19(2):217–29.
154. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, Creutzfeldt W. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 63:492–8.
155. Weir GC, Bonner-Weir S. Islet β cell mass in diabetes and how it relates to function, birth, and death. *Ann N Y Acad Sci*. 2013; 1281:92–105.
156. Maedler K, Sergeev P, Ris F, Oberholzer J, Joller-Jemelka HI, Spinas GA, Kaiser N, Halban PA, Donath MY. Glucose-induced beta cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest*. 2002; 110(6):851–60.

157. Coker RH, Williams RH, Yeo SE, Kortebein PM, Bodenner DL, Kern PA, Evans WJ Visceral fat and adiponectin: associations with insulin resistance are tissue-specific in women. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009; 7(1):61-7.
158. Després JP, Lemieux I, Dagenais GR, Cantin B, Lamarche B. Evaluation and management of atherogenic dyslipidemia: beyond low-density lipoprotein cholesterol. *CMAJ*. 2001; 165(10):1331-3.
159. Wang H, Peng DQ. New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. *Lipids Health Dis*. 2011; 10:176.
160. Katoh S, Lehtovirta M, Kaprio J, Harjutsalo V, Koskenvuo M, Eriksson J, Tajima N, Tuomilehto J. Genetic and environmental effects on fasting and postchallenge plasma glucose and serum insulin values in Finnish twins. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:2642–2647.
161. Snieder H, Boomsma DI, van Doornen LJ, Neale MC. Bivariate genetic analysis of fasting insulin and glucose levels. *Genet Epidemiol* 1999; 16:426–446.
162. Schousboe K, Visscher PM, Henriksen JE, Hopper JL, Sørensen TI, Kyvik KO. Twin study of genetic and environmental influences on glucose tolerance and indices of insulin sensitivity and secretion. *Diabetologia*. 2003; 46:1276–1283.
163. Leslie RD, Beyan H, Sawtell P, Boehm BO, Spector TD, Snieder H. Level of an advanced glycated end product is genetically determined: a study of normal twins. *Diabetes*. 2003; 52:2441–2444.
164. Kelliny C, Ekelund U, Andersen LB, Brage S, Loos RJ, Wareham NJ, Langenberg C. Common genetic determinants of glucose homeostasis in healthy children: the European Youth Heart Study. *Diabetes*. 2009; 58:2939–2945.
165. Dupuis J, Pakyz R, Palmer CN, Paolisso G, Pattaro C, Pearson D, Peden JF, Pedersen NL, Perola M, Pfeiffer AF, Pichler I, Polasek O, Posthuma D, Potter SC, Pouta A, Province MA, Psaty BM, Rathmann W, Rayner NW, Rice K, Ripatti S, Rivadeneira F, Roden M, Rolandsson O, Sandbaek A, Sandhu M, Sanna S, Sayer AA, Scheet P, Scott LJ, Seedorf U, Sharp SJ, Shields B, Sigurdsson G, Sijbrands EJ, Silveira A, Simpson L, Singleton A, Smith NL, Sovio U, Swift A, Syddall H, Syvänen AC, Tanaka T, Thorand B, Tichet J, Tönjes A, Tuomi T, Uitterlinden AG, van Dijk KW, van Hoek M, Varma D, Visvikis-Siest S, Vitart V, Vogelzangs N,

Waeber G, Wagner PJ, Walley A, Walters GB, Ward KL, Watkins H, Weedon MN, Wild SH, Willemsen G, Witteman JC, Yarnell JW, Zeggini E, Zelenika D, Zethelius B, Zhai G, Zhao JH, Zillikens MC; DIAGRAM Consortium; GIANT Consortium; Global BPgen Consortium, Borecki IB, Loos RJ, Meneton P, Magnusson PK, Nathan DM, Williams GH, Hattersley AT, Silander K, Salomaa V, Smith GD, Bornstein SR, Schwarz P, Spranger J, Karpe F, Shuldiner AR, Cooper C, Dedoussis GV, Serrano-Ríos M, Morris AD, Lind L, Palmer LJ, Hu FB, Franks PW, Ebrahim S, Marmot M, Kao WH, Pankow JS, Sampson MJ, Kuusisto J, Laakso M, Hansen T, Pedersen O, Pramstaller PP, Wichmann HE, Illig T, Rudan I, Wright AF, Stumvoll M, Campbell H, Wilson JF, Bergman RN, Buchanan TA, Collins FS, Mohlke KL, Tuomilehto J, Valle TT, Altshuler D, Rotter JI, Siscovick DS, Penninx BW, Boomsma DI, Deloukas P, Spector TD, Frayling TM, Ferrucci L, Kong A, Thorsteinsdottir U, Stefansson K, van Duijn CM, Aulchenko YS, Cao A, Scuteri A, Schlessinger D, Uda M, Ruokonen A, Jarvelin MR, Waterworth DM, Vollenweider P, Peltonen L, Mooser V, Abecasis GR, Wareham NJ, Sladek R, Froguel P, Watanabe RM, Meigs JB, Groop L, Boehnke M, McCarthy MI, Florez JC, Barroso I. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet.* 2010; 42(2):105-16.

166. Scott RA, Langenberg C, Prokopenko I, Saxena R, Soranzo N, Jackson AU, Wheeler E, Glazer NL, Bouatia-Naji N, Gloyn AL, Lindgren CM, Mägi R, Morris AP, Randall J, Johnson T, Elliott P, Rybin D, Thorleifsson G, Steinthorsdottir V, Henneman P, Grallert H, Dehghan A, Hottenga JJ, Franklin CS, Navarro P, Song K, Goel A, Perry JR, Egan JM, Lajunen T, Grarup N, Sparsø T, Doney A, Voight BF, Stringham HM, Li M, Kanoni S, Shrader P, Cavalcanti-Proença C, Kumari M, Qi L, Timpson NJ, Gieger C, Zabena C, Rocheleau G, Ingelsson E, An P, O'Connell J, Luan J, Elliott A, McCarroll SA, Payne F, Roccascaccia RM, Pattou F, Sethupathy P, Ardlie K, Ariyurek Y, Balkau B, Barter P, Beilby JP, Ben-Shlomo Y, Benediktsson R, Bennett AJ, Bergmann S, Bochud M, Boerwinkle E, Bonnefond A, Bonnycastle LL, Borch-Johnsen K, Böttcher Y, Brunner E, Bumpstead SJ, Charpentier G, Chen YD, Chines P, Clarke R, Coin LJ, Cooper MN, Cornelis M, Crawford G, Crisponi L, Day IN, de Geus EJ, Delplanque J, Dina C, Erdos MR, Fedson AC, Fischer-Rosinsky A, Forouhi NG, Fox CS, Frants R, Franzosi MG, Galan P, Goodarzi MO, Graessler J, Groves CJ, Grundy S, Gwilliam R, Gyllenstein U, Hadjadj S, Hallmans G, Hammond N, Han X, Hartikainen AL, Hassanali N, Hayward C, Heath SC, Hercberg S, Herder C, Hicks AA, Hillman DR, Hingorani AD, Hofman A, Hui J, Hung J, Isomaa B, Johnson PR, Jørgensen T, Jula A, Kaakinen M, Kaprio J, Kesaniemi YA, Kivimäki M, Knight B, Koskinen S, Kovacs P, Kyvik KO, Lathrop GM, Lawlor DA, Le Bacquer O, Lecoeur C, Li Y, Lyssenko V, Mahley R, Mangino M, Manning AK, Martínez-Larrad MT, McAteer JB, McCulloch LJ, McPherson R, Meisinger C, Melzer D, Meyre D, Mitchell BD, Morken MA, Mukherjee S, Naitza

S, Narisu N, Neville MJ, Oostra BA, Orrù M, Lagou V, Welch RP, Wheeler E, Montasser ME, Luan J, Mägi R, Strawbridge RJ, Rehnberg E, Gustafsson S, Kanoni S, Rasmussen-Torvik LJ, Yengo L, Lecoeur C, Shungin D, Sanna S, Sidore C, Johnson PC, Jukema JW, Johnson T, Mahajan A, Verweij N, Thorleifsson G, Hottenga JJ, Shah S, Smith AV, Sennblad B, Gieger C, Salo P, Perola M, Timpson NJ, Evans DM, Pourcain BS, Wu Y, Andrews JS, Hui J, Bielak LF, Zhao W, Horikoshi M, Navarro P, Isaacs A, O'Connell JR, Stirrups K, Vitart V, Hayward C, Esko T, Mihailov E, Fraser RM, Fall T, Voight BF, Raychaudhuri S, Chen H, Lindgren CM, Morris AP, Rayner NW, Robertson N, Rybin D, Liu CT, Beckmann JS, Willems SM, Chines PS, Jackson AU, Kang HM, Stringham HM, Song K, Tanaka T, Peden JF, Goel A, Hicks AA, An P, Müller-Nurasyid M, Franco-Cereceda A, Folkersen L, Marullo L, Jansen H, Oldehinkel AJ, Bruinenberg M, Pankow JS, North KE, Forouhi NG, Loos RJ, Edkins S, Varga TV, Hallmans G, Oksa H, Antonella M, Nagaraja R, Trompet S, Ford I, Bakker SJ, Kong A, Kumari M, Gigante B, Herder C, Munroe PB, Caulfield M, Antti J, Mangino M, Small K, Miljkovic I, Liu Y, Atalay M, Kiess W, James AL, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Palmer CN, Doney AS, Willemsen G, Smit JH, Campbell S, Polasek O, Bonnycastle LL, Hercberg S, Dimitriou M, Bolton JL, Fowkes GR, Kovacs P, Lindström J, Zemunik T, Bandinelli S, Wild SH, Basart HV, Rathmann W, Grallert H, Maerz W, Kleber ME, Boehm BO, Peters A, Pramstaller PP, Province MA, Borecki IB, Hastie ND, Rudan I, Campbell H, Watkins H, Farrall M, Stumvoll M, Ferrucci L, Waterworth DM, Bergman RN, Collins FS, Tuomilehto J, Watanabe RM, de Geus EJ, Penninx BW, Hofman A, Oostra BA, Psaty BM, Vollenweider P, Wilson JF, Wright AF, Hovingh GK, Metspalu A, Uusitupa M, Magnusson PK, Kyvik KO, Kaprio J, Price JF, Dedoussis GV, Deloukas P, Meneton P, Lind L, Boehnke M, Shuldiner AR, van Duijn CM, Morris AD, Toenjes A, Peyser PA, Beilby JP, Körner A, Kuusisto J, Laakso M, Bornstein SR, Schwarz PE, Lakka TA, Rauramaa R, Adair LS, Smith GD, Spector TD, Illig T, de Faire U, Hamsten A, Gudnason V, Kivimäki M, Hingorani A, Keinänen-Kiukkaanniemi SM, Saaristo TE, Boomsma DI, Stefansson K, van der Harst P, Dupuis J, Pedersen NL, Sattar N, Harris TB, Cucca F, Ripatti S, Salomaa V, Mohlke KL, Balkau B, Froguel P, Pouta A, Jarvelin MR, Wareham NJ, Bouatia-Naji N, McCarthy MI, Franks PW, Meigs JB, Teslovich TM, Florez JC, Langenberg C, Ingelsson E, Prokopenko I, Barroso I. Large-scale association analyses identify new loci influencing glycemic traits and provide insight into the underlying biological pathways. *Nat Genet.* 2012; 44(9):991-1005.

167. Heilig CW, Concepcion LA, Riser BL, Freytag SO, Zhu M, Cortes P. Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype. *J Clin Invest.* 1995; 96:1802–1814.

168. Fraser DA, Hansen KF. Making sense of advanced glycation end products and their relevance to diabetic complications. *Inter Diabetes Monitor*. 2005; 17:1–7.
169. Chang-Chen KJ, Mullur R, Bernal-Mizrachi E. beta-cell failure as a complication of diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008; 9(4):329–343.
170. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014; 18(1):1-14.
171. Hsieh CL, Yang MH, Chyau CC, Chiu CH, Wang HE, Lin YC, Chiu WT, Peng RY. Kinetic analysis on the sensitivity of glucose- or glyoxal-induced LDL glycation to the inhibitory effect of Psidium guajava extract in a physiomimic system. *Biosystems*. 2007; 88:92–1.
172. Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, Watanabe T, Yamamoto H. Roles of the receptor for advanced glycation endproducts in diabetes-induced vascular injury. *J Pharmacol Sci*. 2005; 97:305–311.
173. Cooper ME, Bonnet F, Oldfield M, Jandeleit-Dahm K. Mechanisms of diabetic vasculopathy: an overview. *Am J Hypertens*. 2001; 14:475–486.
174. Turk Z, Ljubic S, Turk N, Benko B. Detection of autoantibodies against advanced glycation endproducts and AGE-immune complexes in serum of patients with diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 2001; 303:105–115.
175. Conibettes MM. GLP-1 and type 2 diabetes: physiology and new clinical advances. *Curr Opin Pharmacol*. 2006; 6:598-605.
176. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*. 2004; 291(3):335-42.
177. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in over-weight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854-865.
178. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
[Consulado el 10 may 2015] disponible en:
<http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cuid>

adospaliativos-

diabetes/DIABETES/estrategia_diabetes_sistema_nacional_salud.pdf

179. Kullberg CE, Abrahamsson M, Arnqist HJ, Finnström K, Ludvigsson J, ViSS Study Group. Prevalence of retinopathy differs with age at onset of diabetes in a population of patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19(11):924-931.
180. Cabezas-Cerrato J, Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia* 1998; 41:1263-1269.
181. Sjolie A.K, Strephenson J, Aldintong S, Kohner E, Janka H, Stevens L, Fuller J. Retinopathy and vision loss in insulin-dependent diabetes in Europe. The EURODIAB IDDM Complications Study. *Ophthalmology*. 1997; 104:252-260.
182. American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 Supl 1:S79-S83.
183. Escobar EM. Registro Español de Enfermos Renales. Informe 2006 de diálisis y trasplante renal en España. *Nefrología*. 2009; 29(6):525-533.
184. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care*. 2004; 27(6):1458-1486.
185. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin*. 2006; 127:776-784.
186. Straton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321:405-412.
187. Selvin E, Marinopoulos S, Berkemblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosylated haemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004; 141(6):421-431.
188. Booth GL, Kaprall MK, Fung K, Tu JV. Recents trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29:32-37.

189. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 5ª ed. Brussels: International Diabetes. Actualizado 2014. [Consultado el 10 may 2015], disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas/es>
190. Conjunto Mínimo Básico de Datos hospitalarios. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
191. Bethesda, MD. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Diabetes Statistics, 2007 fact sheet: US Dept of Health and Human Services, National Institutes of Health, 2008.
192. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia*. 1991; 34(12):877-90.
193. García F, Godoy C, Pérez S, Bolumar F. Multiple codification of the causes of death: from dying «of» to dying «from». *Gac Sanit*. 1992; 6(29):53-7.
194. Goldacre MJ. Cause-specific mortality: understanding uncertain tip of the disease. *J Epidemiol Community Health*. 1993; 47:491-6.
195. Instituto Nacional de Estadística. Tendencias demográficas durante el siglo xx en España. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2003.
196. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in national cohort of the U.S. population, 1997- 1993. *Diabetes Care*. 1998; 21:1138-45.
197. O'Sullivan JB, Hahan CM. Mortality related to diabetes mellitus and blood glucose levels in community study. *Am J Epidemiol*. 1982; 116:678-84.
198. Camus JP. Gout, diabetes, hyperlipemia: A metabolic trisindrome. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1966; 33:10-14.
199. Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest*. 1993; 92:141-146.

200. Gallagher EJ, LeRoith D, Karnieli E. The metabolic syndrome--from insulin resistance to obesity and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37(3):559-79.
201. Hanley AJ, Karter AJ, Williams K, Festa A, D'Agostino RB Jr, Wagenknecht LE, Haffner SM. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation.* 2005; 112: 3713.
202. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005; 365: 1415-1428.
203. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009; 120(16):1640-5.
204. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, Morris R, Zavaroni I, van Dam R, Feskens E, Gabriel R, Diet M, Nilsson P, Hedblad B. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab.* 2002; 28(5):364-76.
205. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285(19):2486-97.
206. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome --a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006; 23: 469-480.
207. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Curr Opin Cardiol.* 2006; 21(1):1-6.

208. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26:3160-7.
209. Bays HE. "Sick fat," metabolic disease, and atherosclerosis. *Am J Med*. 2009; 122: S26-37.
210. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(9):2289-304.
211. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 403-14.
212. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2644-5.
213. Koskinen J, Kähönen M, Viikari JS, Taittonen L, Laitinen T, Rönkämaa T, Lehtimäki T, Hutri-Kähönen N, Pietikäinen M, Jokinen E, Helenius H, Mattsson N, Raitakari OT, Juonala M. Conventional cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in predicting carotid intima-media thickness progression in young adults: the cardiovascular risk in young Finns Study. *Circulation*. 2009; 120(3):229-36.
214. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2745-9.
215. Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65.
216. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M. National,

regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9,1 million participants. *Lancet*. 2011; 377(9765):557-67.

217. Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutr J*. 2008; 7:10.
218. Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2000; 10:287-294.
219. Sarafidis PA, Bakris GL. Insulin and endothelin: an interplay contributing to hypertension development? *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 379–385.
220. Cachoeiro V, Miana M, Martin-Fernández B, de las Heras N, Lahera V. Obesidad, inflamación y disfunción endotelial. *Rev Esp Obes*. 2006; 4:195-204.
221. Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA*. 2002; 287:1420-6.
222. Haffner SM, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, Selby J, Savage PJ, Saad MF. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 1999; 22(4):562-8.
223. Liebl A, Mata M, Eschwège E; ODE-2 Advisory Board. Evaluation of risk factors for development of complications in Type II diabetes in Europe. *Diabetologia*. 2002; 45(7):S23-8.
224. Costa B. Nuevos enfoques terapéuticos en la diabetes tipo 2. *Med Clin*. 2001; 117:137-41.
225. DCCT Research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993; 329(14):977-86.
226. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and

risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352(9131):837-53.

227. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003; 348(5):383-93.
228. European Diabetes Policy Group 1998-1999, a desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 1999; 107(7):390-420.
229. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med*. 2006; 23(6):579-93.
230. Team for the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *J Am Med Assoc*. 2002; 287(19):2563-9.
231. Raccach D. Importance of blood glucose management in the multifactorial approach of absolute cardiovascular risk in type 2 diabetes: the lessons from the Steno 2 study. *Diabetes Metab*. 2006; 32 Spec No 2:2S48-51.
232. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J. Med* 2008; 358(24):2545-59.
233. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370(9590):829-40.
234. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. VADT Investigators. Glucose control and

vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360(2):129-39.

235. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet*. 1993; 341(8856):1306-9.
236. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(1):193-203.
237. Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the legacy effect. *N Engl J Med*. 2008; 359(15):1618-20.
238. Klip A, Leiter LA. Cellular mechanism of action of Metformin. *Diabetes Care*. 1990; 13(6):696-704.
239. Bailey CJ. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334(9): 574-579.
240. Idris I, Donnely R. DDP-IV inhibitors: a major new class of oral anti-diabetic drug. *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9(2):153-65.
241. Ahrén B, Foley JE. The islet enhancer vildagliptin: mechanisms of improved glucose metabolism. *Int J Clin Pract*. 2008; (159):8-14.
242. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, Handelsman Y, Horton ES, Lebovitz H, Levy P, Moghissi ES, Schwartz SS. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract*. 2009; 15(6):540-59.
243. Bloomgarden ZT, Inzucchi SE. New treatments for diabetes. *N Engl J Med* 2007; 356(21):2219-20.
244. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 1999; 131:281-303.

245. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008; 31(8):1473-8.
246. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2002; 25(2):275-8.
247. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999; 281(21):2005-12.
248. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB Sr, Perez A, Provost JC, Haffner SM. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*. 2006; 296(21):2572-81.
249. Hanefeld M, Pfützner A, Forst T, Lübken G. Curr Glycemic control and treatment failure with pioglitazone versus glibenclamide in type 2 diabetes mellitus: 42-month, open-label, observational, primary care study. *Med Res Opin*. 2006; 22(6):1211-5.
250. Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P, Matthews DR, Urquhart R, Tan MH, Hanefeld M. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2. *Diabetologia*. 2005; 48(6):1093-104.
251. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. Scientific review. *JAMA*. 2002; *JAMA*. 2002; 287(3):360-72.
252. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, Wiley C, Selvin E, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2007; 147(6):386-99.
253. Davidson JA. Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Cleve Clin J Med*. 2009; 76(Suppl 5):S28-S38.

254. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(10):2929-40.
255. Hansen L, Holst JJ. The two intestinal incretins differentially regulate glucagons secretion due to differing intraislet paracrine effects. *Diabetologia* 2005; 48(Suppl 1):A-163.
256. Turton MD, OShea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CMB, Meeran K, Meeran K, Choi SJ, Taylor GM, Heath MM, Lambert PD, Wilding JP, Smith DM, Ghatei MA, Herbert J, Bloom SR. A role of glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*. 1996; 379(6560):69-72.
257. Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and the islet beta-cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology*. 2003; 144(12):5145-8.
258. Hansotia T, Drucker DJ. GIP and GLP-1 as incretin hormones: lessons from single and double incretion receptor knockout mice. *Regul Pept* 2005; 128(2):125-34.
259. Deacon CF. 2006 MK-431. *Curr Opin Investig Drugs*. 2006; (4):419-26.
260. North American Association for the Study of Obesity (NAASO) and the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. NIH Publication #00-4084, October 2000.
261. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, Lamonte MJ, Stroup AM, Hunt SC. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007; 357(8):753-61.
262. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292(14):1724-37.
263. Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, McLean AP, MacLean LD. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg*. 2004; 240(3):416-23; discussion 423-4.

264. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and metaanalysis. *Am J Med.* 2009; 122(3):248-256.
265. Pontiroli AE, Folli F, Paganelli M, Micheletto G, Pizzocri P, Vedani P, Luisi F, Perego L, Morabito A, Bressani Doldi S. Laparoscopic gastric banding prevents type 2 diabetes and arterial hypertension and induces their remission in morbid obesity: a 4-year casecontrolled study. *Diabetes Care.* 2005; 28(11):2703–9.
266. Von Mering JV, Minkowski O. Diabetes nach pankreas extirpation. *Arch Exp Path Pharmacol.* 1889; 26:371.
267. Barron M. The relation of the islets of langerhans to diabetes with special reference to cases of pancreatic lithiasis. *Surg, Gynecol and Obstetrics.* 1920; 31(5):437–48.
268. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. *CMAJ.* 1922; 12(3):141–6.
269. Friedman MN, Sancetta AJ, Magovern GJ. The amelioration of diabetes mellitus following subtotal gastrectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1955; 100(2):201–4.
270. Bosello O, Armellini F, Pelloso M, Ostuzzi R, Ottolenghi A, Scuro LA. Glucose tolerance in jejunoileal bypass for morbid obesity: a fifteen month follow-up. *Diabetes Metab.* 1978; 4(3):159–62.
271. Ackerman NB. Observations on the improvements in carbohydrate metabolism in diabetic and other morbidly obese patients after jejunoileal bypass. *Surg Gynecol Obstet.* 1981; 152(5):581–6.
272. Halverson JD, Kramer J, Cave A, Permutt A, Santiago J. Altered glucose tolerance insulin response, and insulin sensitivity after massive weight reduction subsequent to gastric bypass. *Surgery.* 1982; 92(2):235–40.
273. Herbst CA, Hughes TA, Gwynne JT, Buckwalter JA. Gastric bariatric operation in insulin-treated adults. *Surgery.* 1984; 95:209–13.

274. Schrumpf E, Bergan A, Djoseland O, Fausa O, Flaten O, Skagen DW, Tronier B. The effect of gastric bypass operation on glucose tolerance in obesity. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1985; 20(Suppl 107):24–31.
275. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V. Biliopancreatic bypass for obesity: I. An experimental study in dogs. *Br J Surg.* 1979; 66(9):613–7.
276. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V. Biliopancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg.* 1979; 66(9):618–20.
277. Scopinaro N, Gianetta E, Friedman D. Evolution of biliopancreatic bypass. *Clin Nutr.* 1986; (5):137–46.
278. Pories WJ, Caro JF, Flickinger EG, Flickinger EG, Meelheim HD, Swanson MS. The control of diabetes mellitus (NIDDM) in the morbidly obese with the Greenville Gastric Bypass. *Ann Surg.* 1987; 206(3):316–23.
279. Jimenez J, Zuniga-Guajardo S, Zinman B, Angel A. Effects of weight loss in massive obesity on insulin and C-peptide dynamics: sequential changes in insulin production, clearance, and sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64(4):661–8.
280. Pories WJ, MacDonald Jr KG, Flickinger EG, Dohm GL, Sinha MK, Barakat HA, May HJ, Khazanie P, Swanson MS, Morgan E. Is type II diabetes mellitus (NIDDM) a surgical disease? *Ann Surg.* 1992; 215(6):633–42.
281. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, Barakat HA, deRamon RA, Israel G, Dolezal JM. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg.* 1995; 222(3):339–50; discussion 350–2.
282. Maggard MA, Shugarman LR, Suttrop M, Maglione M, Sugerman HJ, Livingston EH, Nguyen NT, Li Z, Mojica WA, Hilton L, Rhodes S, Morton SC, Shekelle PG. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med.* 2005; 142(7):547–59.
283. Sjöström CD, Lissner L, Wedel H, Sjöström L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res.* 1999; 7(5):477–84.

284. Sugerman HJ, Wolfe LG, Sica DA, Clore JN. Diabetes and hypertension in severe obesity and effects of gastric bypass-induced weight loss. *Ann Surg.* 2003; 237(6):751–6. discussion 757–8.
285. Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE. Quality of life after Lap-Band placement: influence of time, weight loss, and comorbidities. *Obes Res.* 2001; 9(11):713–21.
286. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *NEJM.* 2007; 357(8):741–52.
287. Flum DR, Dellinger EP. Impact of gastric bypass operation on survival: a population-based analysis. *J Am Coll Surg.* 2004; 199:543–51.
288. Lara MD, Kothari SN, Sugerman HJ. Surgical management of obesity: a review of the evidence relating to the health benefits and risks. *Treat Endocrinol.* 2005; 4(1):55–64.
289. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Sledge I. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2007; 142:621–35.
290. Sampalis JS, Liberman M, Auger S, Christou NV. The impact of weight reduction surgery on health-care costs in morbidly obese patients. *Obesity Surg.* 2004; 14(7):939–47.
291. Finkelstein EA, Brown DS. Return on investment for bariatric surgery. *Am J Managed Care.* 2008; 14(9):561–2.
292. Cremieux PY, Buchwald H, Shikora SA, Ghosh A, Yang HE, Buessing M. A study on the economic impact of bariatric surgery. *Am J Manag Care.* 2008; 14(9):589–96.
293. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Gianetta E, Traverso E, Friedman D, Camerini G, Baschieri G, Simonelli A. Biliopancreatic diversion. *World J Surg.* 1998; 22:936–46.
294. Hickey MS, Pories WJ, MacDonald Jr KG, Cory KA, Dohm GL, Swanson MS, Israel RG, Barakat HA, Considine RV, Caro JF, Houmard JA. A new paradigm for

type 2 diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut? *Ann Surg.* 1998; 227:637–43.

295. Gumbs A, Modlin IM, Ballantyne GH. Changes in insulin resistance following bariatric surgery: role of caloric restriction and weight loss. *Obes Surg.* 2005; 15:462–73.
296. Brolin RE. Update: NIH consensus conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Nutrition.* 1996; 12(6):403-4.
297. Rubino F, Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2002; 236(5):554-9.
298. Levy P, Fried M, Santini F, Finer N. The comparative effects of bariatric surgery on weight and type 2 diabetes. *Obes Surg.* 2007; 17(9):1248–56. Review.
299. Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash W, Finer N. Outcomes after laparoscopic roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg.* 2000; 232:515-29.
300. Scopinaro N, Gianetta E, Adami GF, Friedman D, Traverso E, Marinari GM, Cuneo S, Vitale B, Ballari F, Colombini M, Baschieri G, Bachi V. Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years. *Surgery.* 1996; 119(3):261-8.
301. Buchwald H, Buchwald JN. Evolution of surgery for morbid obesity. In: Pitombo C, Jones KB, Higa KD, Pareja JC, editors. *Obesity Surgery: Principles and Practice.* New York: McGraw- Hill Medical; 2007. p. 3–14.
302. Pories WJ. Why does the gastric bypass control type 2 diabetes mellitus? *Obes Surg.* 1992; 2(4):303-313.
303. Cowan GS, Buffington CK. Significant changes in blood pressure, glucose, and lipids with gastric bypass surgery. *World J Surg.* 1998; 22(9):987-92.
304. Segal JB, Clark JM, Shore AD. Prompt reduction in use of medications for comorbid conditions after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2009; 19(12):1646-56.
305. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6):2608-15.

306. Ferrannini E, Mingrone G. Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and beta-cell function in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(3):514-20.
307. Vencio S, De Paula A, Macedo A. Effect of laparoscopic ileal interposition on beta cell function and insulin sensitivity in nonobese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2009; 52(Suppl 1):S44.
308. Mingrone G. Role of the incretin system in the remission of type 2 diabetes following bariatric surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008; 18(8):574-9.
309. Polyzogopoulou EV, Kalfarentzos F, Vagenakis AG, Alexandrides TK. Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery. *Diabetes*. 2003; 52(5):1098-103.
310. Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A, Kovack B, Bawa B, Koshy N, Lee H, Yapp K, Olivan B. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(7):2479-85.
311. Salinari S, Bertuzzi A, Iaconelli A, Manco M, Mingrone G. Twenty-four hour insulin secretion and beta cell NEFA oxidation in type 2 diabetic, morbidly obese patients before and after bariatric surgery. *Diabetol*. 2008; 51:1276–84.
312. Le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V, Shurey S, Ghatei MA, Patel AG, Bloom SR. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg*. 2006; 243(1):108-14.
313. Buchwald H, Varco RL. *Metabolic surgery*. New York, NY: Grune & Stratton; 1978.
314. Pories W. Do you think we are bariatric surgeons? Think again. *Obes Surg*. 2003; 13(5):673–5.
315. Buchwald H. Lowering of cholesterol absorption and blood levels by ileal exclusion: experimental basis and preliminary clinical report. *Circulation*. 1964; 29:713–20.

316. Koopmans HS, Sclafani A. Control of body weight by lower gut signals. *Int J Obes.* 1981; 5(5):491-5.
317. Mistry SB, Omana JJ, Kini S. Rat models for bariatric surgery and surgery for type 2 diabetes mellitus. *Obes Surg.* 2009; 19(5):655-60.
318. Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg.* 2004; 239(1):1-11.
319. Rubino F, Zizzari P, Tomasetto C, Bluett-Pajot MT, Forgione A, Vix M, Grouselle D, Marescaux J. The role of the small bowel in the regulation of circulating ghrelin levels and food intake in the obese Zucker rat. *Endocrinology.* 2005; 146(4):1745-51.
320. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, Castagneto M, Marescaux J. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg.* 2006; 244(5):741-9.
321. Patriti A, Facchiano E, Annetti C, Aisa MC, Galli F, Fanelli C, Donini A. Early improvement of glucose tolerance after ileal transposition in a non-obese type 2 diabetes rat model. *Obes Surg.* 2005; 15(9):1258-64.
322. Patriti A, Aisa MC, Annetti C, Sidoni A, Galli F, Ferri I, Gullà N, Donini A. How the hindgut can cure type 2 diabetes. Ileal transposition improves glucose metabolism and beta-cell function in Goto-Kakazaki rats through an enhanced proglucagon gene expression and L-cell number. *Surgery.* 2007; 142(1):74-85.
323. Pacheco D, De Luis DA, Romero A, González M, Conde R, Izaola O, Aller R, Delgado A. The effects of duodenal-jejunal exclusion on hormonal regulation of glucose metabolism in Goto-Kakizaki rats. *Am J Surg.* 2007; 194(2):221-4.
324. Wang TT, Hu SY, Gao HD, Zhang GY, Liu CZ, Feng JB, Frezza EE. Ileal transposition controls diabetes as well as modified duodenal jejunal bypass with better lipid lowering in a nonobese rat model of type II diabetes by increasing GLP-1. *Ann Surg.* 2008; 247(6):968-75.
325. Strader A, Clausen TR, Goodin SZ, Wendt D. Ileal interposition improves glucose tolerance in low dose streptozotocin-treated diabetic and euglycemic rats. *Obes Surg.* 2009; 19(1):96-104.

326. Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, Cummings DE. The Diabetes Surgery Summit consensus conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2010; 251(3):399-405.327.
327. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, Proietto J, Bailey M, Anderson M. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:316–323.
328. Hall TC, Pellen MG, Sedman PC, Jain PK. Preoperative factors predicting remission of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity. *Obes Surg.* 2010; 20(9):1245-50
329. Hoerger TJ, Zhang P, Segel JE, Kahn HS, Barker LE, Couper S. Cost-effectiveness of bariatric surgery for severely obese adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33(9):1933-9.
330. Makary MA, Clark JM, Shore AD, Magnuson TH, Richards T, Bass EB, Dominici F, Weiner JP, Wu AW, Segal JB. Medication utilization and annual health care costs in patients with type 2 diabetes mellitus before and after bariatric surgery. *Arch Surg.* 2010; 145(8):726-31.
331. Keating CL, Dixon JB, Moodie ML, Peeters A, Playfair J, O'Brien PE. Costefficacy of surgically induced weight loss for the management of type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2009; 32:580–584.
332. Maciejewski ML, Livingston EH, Smith VA, Kahwati LC, Henderson WG, Arterburn DE. Survival among high-risk patients after bariatric surgery. *JAMA.* 2011; 32(4):580-4.
333. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, Ahlin S, Anveden Å, Bengtsson C, Bergmark G, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Karlsson J, Lindroos AK, Lönroth H, Narbro K, Näslund I, Olbers T, Svensson PA, Carlsson LM. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA.* 2012; 307(1):56-65.
334. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Abood B, Nissen SE, Bhatt DL. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012; 366(17):1567-76.

335. Fried M, Ribaric G, Buchwald JN, Svacina S, Dolezalova K, Scopinaro N. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI > <35 kg/m²: an integrative review of early studies. *Obes Surg*. 2010; 20(6):776-90.
336. Reis CE, Alvarez-Leite JI, Bressan J, Alfenas RC. Role of bariatric-metabolic surgery in the treatment of obese type 2 diabetes with body mass index > kg/m²: a literature review. *Diabetes Technol Ther*. 2012; 14(4):365-72.
337. Lee WJ, Hur KY, Lakadawala M, Kasama K, Wong SK, Lee YC. Gastrointestinal metabolic surgery for the treatment of diabetic patients: a multi-institutional international study. *J Gastrointest Surg*. 2012; 16(1):45-51; discussion 51-2.
338. Dixon JB, Hur KY, Lee WJ, Kim MJ, Chong K, Chen SC, Straznicki NE, Zimmet P. Gastric bypass in Type 2 diabetes with BMI >:weight and weight loss have a major influence on outcomes. *Diabet Med*. 2013; 30(4):e127-34.
339. Müller-Stich BP, Senft JD, Warschkow R, Kenngott HG, Billeter AT, Vit G, Helfert S, Diener MK, Fischer L, Büchler MW, Nawroth PP. Surgical versus medical treatment of type 2 diabetes mellitus in nonseverely obese patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2015; 261(3):421-9.
340. Pok EH, Lee WJ. Gastrointestinal metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(39):14315-28.
341. Malkani S. An update on the role of bariatric surgery in diabetes management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015; 22(2):98-105.
342. Angrisani L, Favretti F, Furbetta F, Iuppa A, Doldi SB, Paganelli M, Basso N, Lucchese M, Zappa M, Lesti G, Capizzi FD, Giardiello C, Di Lorenzo N, Paganini A, Di Cosmo L, Veneziani A, Lacitignola S, Silecchia G, Alkilani M, Forestieri P, Puglisi F, Gardinazzi A, Toppino M, Campanile F, Marzano B, Bernante P, Perrotta G, Borrelli V, Lorenzo M. Italian Group For Lap-Band System: results of multicenter study on patients with BMI £ 35 kg/m². *Obes Surg* 2004; 14: 415–418.
343. Parikh M, Duncombe J, Fielding GA: Laparoscopic adjustable gastric banding for patients with body mass index of 35 kg/m². *Surg Obes Relat Dis* 2006; 2:518–522.

344. Sultan S, Parikh M, Youn H, Kurian M, Fielding G, Ren C: Early U.S. outcomes after laparoscopic adjustable gastric banding in patients with a body mass index less than 35 kg/ m2. *Surg Endosc* 2009; 23:1569–1573.
345. Noya G, Cossu ML, Coppola M, Tonolo G, Angius MF, Fais E, Ruggiu M. Biliopancreatic diversion preserving the stomach and pylorus in the treatment of hypercholesterolemia and diabetes type II: results in the first 10 cases. *Obes Surg* 1998; 8:67–72.
346. Scopinaro N, Papadia F, Marinari G, Camerini G, Adami G: Long-term control of type 2 diabetes mellitus and the other major components of the metabolic syndrome after biliopancreatic diversion in patients with BMI >35 kg/m2. *Obes Surg*. 2007; 17(2):185-92.
347. Chiellini C, Rubino F, Castagneto M, Nanni G, Mingrone G. The effect of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes in patients with BMI >35 kg/m2. *Diabetologia*. 2009; 52(6):1027-30.
348. Scopinaro N, Adami G, Papadia F, Camerini G, Carlini F, Briatore L, D'Alessandro G, Parodi C, Weiss A, Andraghetti G, Catalano M, Cordera R. The effects of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes mellitus in patients with mild obesity (BMI 30–35 kg/m2) and simple overweight (BMI 25–30 kg/m2): a prospective controlled study. *Diabetologia*. 2009; 52(6):1027-30.
349. Cohen R, Pinheiro JS, Correa JL, Schiavon CA. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for BMI > 35 kg/m(2): a tailored approach. *Surg Obes Relat Dis*. 2006; 2(3):401-4, discussion 404.
350. Shah SS, Todkar JS, Shah PS, Cummings DE. Diabetes remission and reduced cardiovascular risk after gastric bypass in Asian Indians with body mass index > 35 kg/m(2). *Surg Obes Relat Dis*. 2010; 6(4):332-8.
351. Navarrete S, Leyba J, Llopis. Laparoscopic sleeve gastrectomy with duodenojejunal bypass for the treatment of type 2 diabetes in non-obese patients: technique and preliminary results. *Obes Surg*. 2011; 21(5):663-7.
352. Lanzarini E, Csendes A, Lembach H, Molina J, Gutierrez L, Silva J. Evolution of type 2 diabetes mellitus in non morbid obese gastrectomized patients with Roux en-Y reconstruction: retrospective study. *World J Surg*. 2010; 34(9):2098-102.

353. Boza C, Muñoz R, Salinas J, Gamboa Cn, Klaassen J, Escalona A, Pérez G, Ibañez L, Guzmán. Safety and efficacy of Roux-en-Y gastric bypass to treat type 2 diabetes mellitus in non-severely obese patients. *Obes Surg.* 2011; 21(9):1330-6.
354. Lee WJ, Wang W, Lee YC, Huang MT, Ser KH, Chen JC. Effect of laparoscopic minigastric bypass for type 2 diabetes mellitus: comparison of BMI > 35 and > kg/m². *J Gastrointest Surg.* 2008; 12(5):945-52.
355. Kim Z, Hur K. Laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes: the preliminary report. *World J Surg.* 2011; 35(3):631-6.
356. Lee WJ, Ser KH, Chong K, Lee YC, Chen SC, Tsou JJ, Che, JC, Chen CM. Laparoscopic sleeve gastrectomy for diabetes treatment in nonmorbidly obese patients: efficacy and change of insulin secretion. *Surgery.* 2010; 147(5):664-9.
357. Cohen RV, Schiavon CA, Pinheiro JS, Correa JL, Rubino F. Duodenal-jejunal bypass for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI 22–34: a report of two cases. *Surg Obes Relat Dis.* 2007; 3(2):195-7.
358. Ferzli GS, Dominique E, Ciaglia M, Bluth MH, Gonzalez A, Fingerhut A. Clinical improvement after duodenojejunal bypass for nonobese type 2 diabetes despite minimal improvement in glycemic homeostasis. *World J Surg.* 2009; 33(5):972-9.
359. Ramos AC, Galvao MP, De Souza YM, Galvaño M, Murakami AH, Silva AC, Canseco EG, Santamaría R, Zambrano TA. Laparoscopic duodenaljejunal exclusion in the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with BMI >30 kg/m² (LBMI). *Obes Surg.* 2009; 19(3):307-12.
360. Geloneze B, Geloneze SR, Fiori C, Stabe C, Tambascia MA, Chaim EA, Astiarraga BD, Pareja JC. Surgery for nonobese type 2 diabetic patients: an interventional study with duodenal– jejunal exclusion. *Obes Surg.* 2009; 19(8):1077-83.
361. Lee H, Kim M, Kwon H, Kim E, Song KH. Early changes in incretin secretion after laparoscopic duodenal–jejunal bypass surgery in type 2 diabetic patients. *Obes Surg.* 2010; 20(11):1530-5.

362. DePaula A, Macedo A, Rassi N, Machado CA, Schraibman V, Schraibman V, Silva LQ, Halpern A. Laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus for patients with a body mass index less than 35. *Surg Endosc.* 2008; 22(3):706-16.
363. DePaula A, Macedo A, Rassi N, Vencio S, Machado CA, Mota BR, Silva LQ, Halpern A, Schraibman V. Laparoscopic treatment of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Surg Endosc.* 2008; 22(12):2670-8.
364. Depaula AL, Macedo ALV, Schraibman V, Mota BR, Vencio S. Hormonal evaluation following laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus patients with BMI 20–34. *Surg Endosc.* 2009; 23(8):1724-32.
365. Depaula AL, Macedo ALV, Mota BR, Schraibman V. Laparoscopic ileal interposition associated to a diverted sleeve gastrectomy is an effective operation for the treatment of type 2 diabetes mellitus patients with BMI 21–29. *Surg Endosc.* 2009; 23(6):1313-20.
366. De Paula AL, Stival AR, Macedo A, Ribamar J, Mancini M, Halpern A, Vencio S. Prospective randomized controlled trial comparing 2 versions of laparoscopic ileal interposition associated with sleeve gastrectomy for patients with type 2 diabetes with BMI 21–34 kg/m². *Surg Obes Relat Dis* 2010; 6:296–304.
367. DePaula A, Stival A, DePaula C, Halpern A, Vencio S. Impact on dyslipidemia of the laparoscopic ileal interposition associated to sleeve gastrectomy in type 2 diabetic patients. *J Gastroint Surg* 2010; 14(8):1319-25.
368. Depaula AL, Stival A, Halpern A, Vencio S. Thirty-day morbidity and mortality of the laparoscopic ileal interposition associated with sleeve gastrectomy for the treatment of type 2 diabetic patients with BMI > 5: an analysis of 454 consecutive patients. *World J Surg.* 2011; 35(1):102-8.
369. De Paula A, Stival A, Halpern A, DePaula C, Mari A, Muscelli E, Vencio S, Ferrannini E. Improvement in insulin sensitivity and B-cell function following ileal interposition with sleeve gastrectomy in type 2 diabetic patients: potential mechanisms. *J Gastroint Surg.* 2011; 15(8):1344-53.
370. Kumar KV, Ugale S, Gupta N, Naik V, Kumar P, Bhaskar P, Modi KD. Ileal interposition with sleeve gastrectomy for control of type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2009; 11(12):785-9.

371. Scopinaro N, Marinari GM, Camerini GB, Papadia FS, Adami GF. Specific effects of biliopancreatic diversion on the major components of metabolic syndrome: a long-term follow-up study. *Diabetes Care*. 2005; 28:2406-11.
372. García-Caballero M, Valle M, Martínez-Moreno JM, Miralles F, Toval JA, Mata JM, Osorio D, Mínguez A. Resolution of diabetes mellitus and metabolic syndrome in normal weight 24-29 BMI patients with one anastomosis gastric bypass. *Nutr Hosp*. 2012; 27(2):623-31.
373. Ngiam KY, Lee WJ, Lee YC, Cheng A. Efficacy of metabolic surgery on HbA1c decrease in type 2 diabetes mellitus patients with BMI >35 kg/m²--a review. *Obes Surg*. 2014; 24(1):148-58.
374. Kim JW, Cheong JH, Hyung WJ, Choi SH, Noh SH. Outcome after gastrectomy in gastric cancer patients with type 2 diabetes. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(1):49-54.
375. Kremen AJ, Linner JH, Nelson CH. An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. *Ann Surg*. 1954; 140(3):439-48.
376. Buchwald H. Overview of bariatric surgery. *J Am Coll Surg* 2002; 194(3):367-75.
377. Payne JH, Dewind LT, Commons RR. Metabolic observations in patients with jejunoileal shunts. *Am J Surg*. 1963; 106:273-89.
378. Colquitt J, Clegg A, Loveman E, Royle P, Sidhu MK. Surgery for morbid obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (4):CD003641.
379. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Campoy JM, Collazo-Clavell ML, Guven S, Spitz AF, Apovian CM, Livingston EH, Brolin R, Sarwer DB, Anderson WA, Dixon J. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Medical Guidelines for Clinical Practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Surg Obes Relat Dis*. 2008; 4(5 Suppl):S109-84.
380. Pace WG, Martin EW Jr, Tetirick T, Fabri PJ, Carey LC. Gastric partitioning for morbid obesity. *Ann Surg*. 1979; 190(3):392-400.

381. Mason EE. Vertical banded gastroplasty for obesity. *Arch Surg.* 1982; 117(5):701-6.
382. Kral JG. Surgical treatment of obesity. In: Bray GH, Bouchard C, James WP, editors. *Handbook of obesity.* New York, NY: Marcel Dekker; 1997. pp. 977–85.
383. Arias E, Martínez PR, Ka Ming Li V, Szomstein S, Rosenthal RJ. Mid-term follow-up after sleeve gastrectomy as a final approach for morbid obesity. *Obes Surg.* 2009; 19(5):544-8.
384. Skroubis G, Sakellaropoulos G, Pougouras K, Mead N, Nikiforidis G, Kalfarentzos F. Comparison of nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass and after biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2002; 12(4):551-8.
385. Xanthakos SA. Nutritional deficiencies in obesity and after bariatric surgery. *Pediatr Clin North Am.* 2009; 56(5):1105-21.
386. Garciacaballero M, Navarrete S, Favretti F, Celik A, Del Castillo D. Diabetes surgery in type 2 BMI 24-29 vs IMC 30-34 diabetic patients: is there differences among restrictive, malabsorptive and gastric bypass procedures? *Nutr Hosp.* 2013; 28 Suppl 2:23-30.
387. Byrne TK. Complications of surgery for obesity. *Surg Clin N Am.* 2001; 81:1181-93.
388. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med.* 2005; 143(3):199-211.
389. Orlando RC. Overview of the mechanisms of gastroesophageal reflux. *Am J Med.* 2001; 111 Suppl 8A:174S-177S.
390. Barak N, Ehrenpreis ED, Harrison JR, Sitrin MD. Gastro-oesophageal reflux disease in obesity: pathophysiological and therapeutic considerations. *Obes Rev.* 2002; 3(1):9-15.
391. Spechler SJ, Robbins AH, Rubins HB, Vincent ME, Heeren T, Doos WG, Colton T, Schimmel EM. Adenocarcinoma and Barrett's esophagus. An overrated risk? *Gastroenterology.* 1984; 87(4):927-33.

392. Gálvez-Valdovinos R, Cruz-Vigo JL, Marín-Santillán E, Funes-Rodríguez JF, López-Ambriz G, Domínguez-Carrillo LG. Cardiopexy with Ligamentum Teres in Patients with Hiatal Hernia and Previous Sleeve Gastrectomy: An Alternative Treatment for Gastroesophageal Reflux Disease. *Obes Surg*. 2015; 25(8):1539-43.
393. Decker GA, Swain JM, Crowell MD, Scolapio JS. Gastrointestinal and nutritional complications after bariatric surgery. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102(11):2571-80.
394. Knol JA. Management of the problem patient after bariatric surgery. *Gastrointestinal Clin N Am* 1994; 23:345-69.
395. M.A. Gargallo Fernández, B. Moreno Esteban. Sobrepeso y Obesidad. Drug Pharma, 2001. [Consultado el 11 may 2015]. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DGuia+sobrepeso+julio+09.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1220612273657&ssbinary=true>
396. Rubino F, R'bibo SL, del Genio F, Mazumdar M, McGraw TE. Metabolic surgery: the role of the gastrointestinal tract in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2010; 6(2):102-9.
397. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, Yashkov Y, Frühbeck G. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg*. 2014; 24(1):42-55.
398. Hernandez D, Espejo-Gil A, Bernal-Lopez MR, Mancera-Romero J, Baca-Orsio AJ, Tinahones FJ, Armas-Padron AM, Ruiz-Esteban P, Torres A, Gomez-Huelgas R. Association of HbA1c and cardiovascular and renal disease in an adult Mediterranean population. *BMC Nephrol*. 2013; 14:151.
399. Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, Anveden Å, Bouchard C, Carlsson B, Jacobson P, Lönroth H, Maglio C, Näslund I, Pirazzi C, Romeo S, Sjöholm K, Sjöström E, Wedel H, Svensson PA, Sjöström L. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2012; 367(8):695-704.

400. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001; 414(6865):799-806.
401. Bergman RN, Ader M. Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab*. 2000; 11(9):351-6.
402. Uauy R, Díaz E. Consequences of food energy excess and positive energy balance. *Public Health Nutr*. 2005; 8(7A):1077-99.
403. Khitan Z, Kim DH. Fructose: a key factor in the development of metabolic syndrome and hypertension. *J Nutr Metab*. 2013; 2013:682673.
404. Levy E, Sinnett D, Thibault L, Nguyen TD, Delvin E, Ménard D. Insulin modulation of newly synthesized apolipoproteins B-100 and B-48 in human fetal intestine: gene expression and mRNA editing are not involved. *FEBS Lett*. 1996; 393(2-3):253-8.
405. Curtin A, Deegan P, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. Elevated triglyceride-rich lipoproteins in diabetes. A study of apolipoprotein B-48. *Acta Diabetol*. 1996; 33(3):205-10.
406. Karpe F, Dickmann JR, Frayn KN. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation. *Diabetes*. 2011; 60(10):2441-9.
407. Kobayashi J, Nakajima K, Nohara A, Kawashiri M, Yagi K, Inazu A, Koizumi J, Yamagishi M, Mabuchi H. The relationship of serum lipoprotein lipase mass with fasting serum apolipoprotein B-48 and remnant-like particle triglycerides in type 2 diabetic patients. *Horm Metab Res*. 2007; 39(8):612-6.
408. Duez H, Lamarche B, Uffelman KD, Valero R, Cohn JS, Lewis GF. Hyperinsulinemia is associated with increased production rate of intestinal apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26(6):1357-63.
409. Guo Q, Avramoglu RK, Adeli K. Intestinal assembly and secretion of highly dense/lipid-poor apolipoprotein B48-containing lipoprotein particles in the fasting state: evidence for induction by insulin resistance and exogenous fatty acids. *Metabolism*. 2005; 54(5):689-97.

410. Hogue JC, Lamarche B, Tremblay AJ, Bergeron J, Gagné C, Couture P. Evidence of increased secretion of apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in subjects with type 2 diabetes. *J Lipid Res.* 2007; 48(6):1336-42.
411. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2002; 23(2):201-29.
412. Duez H, Lamarche B, Valéro R, Pavlic M, Proctor S, Xiao C, Szeto L, Patterson BW, Lewis GF. Both intestinal and hepatic lipoprotein production are stimulated by an acute elevation of plasma free fatty acids in humans. *Circulation.* 2008; 117(18):2369-76.
413. Zoltowska M, Ziv E, Delvin E, Sinnett D, Kalman R, Garofalo C, Seidman E, Levy E. Cellular aspects of intestinal lipoprotein assembly in *Psammomys obesus*: a model of insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003; 52(10):2539-45.
414. Veilleux A, Grenier E, Marceau P, Carpentier AC, Richard D, Levy E. Intestinal lipid handling: evidence and implication of insulin signaling abnormalities in human obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34(3):644-53.
415. Karra E, Batterham RL. The role of gut hormones in the regulation of body weight and energy homeostasis. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 316(2):120-8.
416. Karra E, Yousseif A, Batterham RL. Mechanisms facilitating weight loss and resolution of type 2 diabetes following bariatric surgery. *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21(6):337-44.
417. Strader AD, Vahl TP, Jandacek RJ, Woods SC, D'Alessio DA, Seeley RJ. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 288:447-53.
418. DePaula A, Macedo A, Rassi N, Machado CA, Schraibman V, Schraibman V, Silva LQ, Halpern A. Laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus for patients with a body mass index less than 35. *Surg Endosc.* 2008; 22(3):706-16.
419. Pories WJ, Albrecht RJ. Etiology of type II diabetes mellitus: role of the foregut. *World J Surg.* 2001; 25(4):527-31.

420. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J, Diamond E. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg.* 2004; 240(2):236-42.
421. Rodriguez-Grunert L, Galvao Neto MP, Alamo M, Ramos AC, Baez PB, Tarnoff M. First human experience with endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve. *Surg Obes Relat Dis.* 2008; 4(1):55-9.
422. Knop FK. Resolution of type 2 diabetes following gastric bypass surgery: involvement of gut-derived glucagon and glucagonotropic signalling? *Diabetologia.* 2009; 52(11):2270-6.
423. Maggs D, MacDonald I, Nauck MA. Glucose homeostasis and the gastrointestinal tract: insights into the treatment of diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2008; 10:18-33.
424. Horowitz M, Collins PJ, Harding PE, Shearman DJ. Gastric emptying after gastric bypass. *Int J Obes.* 1986; 10(2):117-21.
425. Kotler DP, Sherman D, Bloom SR, Holt PR. Malnutrition after gastric surgery. Association with exaggerated distal intestinal hormone release. *Dig Dis Sci.* 1985; 30(3):193-9.
426. Morínigo R, Moizé V, Musri M, Lacy AM, Navarro S, Marín JL, Delgado S, Casamitjana R, Vidal J. Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(5):1735-40.
427. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, McLaughlin S, Phillips GL 2nd, Robertson RP, Rubino F, Kahn R, Kirkman MS. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care.* 2009; 32(11):2133-5.
428. Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamás H, Batayyah E, Mackey J, Kennedy L, Kashyap SR, Kirwan JP, Rogula T, Kroh M, Chand B, Schauer PR. Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2013; 258(4):628-36; discussion 636-7.
429. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kolotkin RL, LaMonte MJ, Pendleton RC, Strong MB, Vinik R, Wanner NA, Hopkins PN, Gress RE, Walker JM, Cloward TV, Nuttall RT, Hammoud A, Greenwood JL, Crosby RD, McKinlay R, Simper SC,

Smith SC, Hunt SC. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. JAMA. 2012; 308(11):1122-31.

430. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med. 2004; 351:2683-93.
431. Osoba D. Lessons learned from measuring health-related quality of life in oncology. J Clin Oncol. 1994; 12(3): 608-16.
432. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. N Engl J Med. 1996; 334(13):835-40.
433. World Health Organization, Geneva. 2012. (Consultado el 04.05.2015). Disponible en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77774/1/WHO_MSD_MER_Rev.2012.01_eng.pdf?ua=1.
434. Velarde-Jurado E, Ávila-Figueroa C. Evaluation of the quality of life. Salud Pública Mex. 2002; 44(4):349-61.
435. Wong E, Cronin L, Griffith L, Irvine EJ, Guyatt GH. Problems of HRQL assessment: how much is too much? J Clin Epidemiol. 2001; 54(11):1081-5.
436. Alcaraz García AM, Ferrer Márquez M, Parrón Carreño T. Quality of life in obese patients and change after bariatric surgery medium and long term. Nutr Hosp. 2015; 31(n05):2033-2046.
437. Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. Metab Res Rev 1999; 15:205-218.
438. Wändell PE. Quality of life of patient with diabetes mellitus. An overview of research in primary health care in the Nordic countries. Scand J Prim Health Care. 2005; 23(2):68-74.
439. Wikblad K, Leksell J, Wibell L. Health-related quality of life in relation to metabolic control and late complications in patients with insulin dependent diabetes mellitus. Qual Life Res 1996; 5(1):123-30.

440. Boyer JG, Earp JAL. The development of an instrument for assessing the quality of life of people with diabetes: Diabetes-39. *Med Care*. 1997; 35 (5):440-453.
441. Testa MA, Simonson DC. Health economic benefits and quality of life during improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 280(17):1480-1486.
442. Trief PM, Aquilino C, Paradies K, Weinstock RS. Impact of the work environment on glycemic control and adaptation to diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(4):569-574.
443. Sauerland S, Angrisani L, Belachew M, Chevallier JM, Favretti F, Finer N, Fingerhut A, Garcia Caballero M, Guisado Macias JA, Mittermair R, Morino M, Msika S, Rubino F, Tacchino R, Weiner R, Neugebauer EA. European Association for Endoscopic Surgery. Obesity surgery: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc*. 2005; 19(2): 200-21.
444. Sauerland S, Weiner S, Hausler E, Dolezalova K, Angrisani L, Noguera CM, García-Caballero M, Immenroth M. Validity of the Czech, German, Italian, and Spanish version of the Moorehead-Ardelt II questionnaire in patients with morbid obesity. *Obes Facts*. 2009; 2(Suppl 1):57-62.
445. GarciaCaballero M, Martínez-Moreno JM, Toval JA, Miralles F, Mínguez A, Osorio D, Mata JM, Reyes-Ortiz A. Improvement of C peptide zero BMI 24-34 diabetic patients after tailored one anastomosis gastric bypass (BAGUA). *Nutr Hosp*. 2013; 28 Suppl 2:35-46.
446. Sauerland S, Weiner S, Dolezalova K, Angrisani L, Noguera CM, García-Caballero M, Rupprecht F, Immenroth M. Mapping utility scores from a disease-specific quality-of-life measure in bariatric surgery patients. *Value Health*. 2009; 12(2):364-70.
447. Colagiuri A. Global Diabetes Plan 2011-2021. 2005. [Consultado el 9 may 2015] Disponible en:
http://www.idf.org/sites/default/files/Global_Diabetes_Plan_Final.pdf
448. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the

American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012; 35(6):1364-79.

449. Savill P. Identifying patients at risk of type 2 diabetes. The Practitioner. 2012; 256(1753):25-73.
450. Hu FB. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. Diabetes care. 2011; 34(6):1249-57.
451. DeFronzo RA. Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going. The American journal of medicine. 2010; 123(3 Suppl):38-48.
452. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clinical chemistry. 2011; 57(6):1-47.
453. International Expert C. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes care. 2009; 32(7):1327-34.
454. Malkani S, Mordes JP. Implications of using hemoglobin A1C for diagnosing diabetes mellitus. The American journal of medicine. 2011; 124(5):395-401.
455. Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimaki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. Lancet. 2012; 379(9833):2279-90.
456. Thunander M, Thorgeirsson H, Törn C, Petersson C, Landin-Olsson M. β -cell function and metabolic control in latent autoimmune diabetes in adults with early insulin versus conventional treatment: a 3-year follow-up. Eur J Endocrinol. 2011; 164(2):239-45.
457. Yu JC. Bariatric surgery and multidisciplinary comprehensive treatment for obesity and type 2 diabetes mellitus. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2012; 15(11):1106-8.
458. García-Caballero M. Type 2 diabetes surgery: A casual finding? Cir Esp. 2010; 88(6):355-7.

459. García-Caballero M, Carbajo M. One anastomosis gastric bypass: a simple, safe and efficient surgical procedure for treating morbid obesity. *Nutr Hosp.* 2004; 19(6):372-5.
460. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet.* 2011; 378(9786):182-97.
461. Ionut V, Bergman RN. Mechanisms responsible for excess weight loss after bariatric surgery. *J Diabetes Sci Technol.* 2011; 5(5):1263-82.
462. Wickremesekera K, Miller G, Naotunne TD, Knowles G, Stubbs RS. Loss of insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a time course study. *Obes Surg.* 2005; 15:474-81.
463. Avenell A, Brown TJ, McGee MA, Campbell MK, Grant AM, Broom J, Jung RT, Smith WC. What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? A systematic review of randomized controlled trials. *J Hum Nutr Diet.* 2004; 17:317-35.
464. Fery F, d'Attellis NP, Balasse EO. Mechanisms of starvation diabetes: a study with double tracer and indirect calorimetry. *Am J Physiol* 1990 :259(6 Pt 1):770-7.
465. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest.* 2007; 117(1):13-23.
466. García-Caballero M, Reyes-Ortiz A, García M, Martínez-Moreno JM, Toval-Mata JA. Super obese behave different from simple and morbid obese patients in the changes of body composition after tailored one anastomosis gastric bypass (BAGUA). *Nutr Hosp.* 2014; 29(5):1013-9
467. Garcíacaballero M, Reyes-Ortiz A, García M, Martínez-Moreno JM, Toval JA, García A, Mínguez A, Osorio D, Mata JM, Miralles F. Changes of body composition in patients with BMI 23-50 after tailored one anastomosis gastric bypass (BAGUA): influence of diabetes and metabolic syndrome. *Obes Surg.* 2014; 24(12):2040-7.
468. Rocha V, Ramos AL, Pereira FG, Nogueira PSD, Bernardino NM, Santos Resende E, Penha-Silva N. Evolution of nutritional, hematologic and biochemical

changes in obese women during 8 weeks after Roux-en-Y gastric bypass. *Nutr Hosp.* 2012; 27(4):1134-40.

469. Li PZ, Zhu LY, Zhu SH. Mechanism research progress of bariatric surgery for type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2012; 15(11):1207-9.
470. Moon RC, Teixeira AF, Jawad MA. Treatment of Weight Regain Following Roux-en-Y Gastric Bypass: Revision of Pouch, Creation of New Gastrojejunostomy and Placement of Proximal Pericardial Patch Ring. *Obes Surg.* 2014; 24(6):829-34.
471. Schwartz RW, Strodel WE, Simpson WS, Griffen WO Jr. Gastric bypass revision: lessons learned from 920 cases. *Surgery.* 1988; 104(4):806-12.
472. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, Eid GM, Mattar S, Ramanathan R, Barinas-Mitchel E, Rao RH, Kuller L, Kelley D. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2003; 238(4):467-84; discussion 84-5.
473. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J, Diamond E. The early effect of the Roux-en Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg.* 2004; 240(2):236-42.
474. Bowne WB, Julliard K, Castro AE, Shah P, Morgenthal CB, Ferzil GS. Laparoscopic gastric bypass is superior to adjustable gastric band in super morbidly obese patients: A prospective, comparative analysis. *Arch Surg.* 2006; 141(7):683-9.
475. Ballantyne GH, Farkas D, Laker S, Wasielewski A. Short-term changes in insulin resistance following weight loss surgery for morbid obesity: laparoscopic adjustable gastric banding versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2006; 16(9):1189-97.
476. Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(4):1578-81.
477. Burstein R, Epstein Y, Charuzi L, Suessholz A, Karnieli E, Shapiro Y. Glucose utilization in morbidly obese subjects before and after weight loss by gastric bypass operation. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995; 19(8):558-61.

478. Ferrannini E, Camastra S, Gastaldelli A, Maria Sironi A, Natali A, Muscelli E, Mingrone G, Mari A. Beta-cell function in obesity: effects of weight loss. *Diabetes*. 2004; 53(Suppl 3):26-33.
479. Guichard-Rode S, Charrie A, Penet D, Teboul E, Thivolet C. Massive weight loss does not restore normal insulin secretory pulses in obese patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 1997; 23(6):506-10.
480. Man A, Manco M, Guidone C, Nanni G, Castagneto M, Mingrone G, Ferrannini E. Restoration of normal glucose tolerance in severely obese patients after bilio-pancreatic diversion: role of insulin sensitivity and beta cell function. *Diabetologia*. 2006; 49(9):2136-43.
481. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Delinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002; 346(21):1623-30.
482. Couce ME, Cottam D, Esplen J, Schauer P, Burguera B. Is ghrelin the culprit for weight loss after gastric bypass surgery? A negative answer. *Obes Surg*. 2006; 16(7):870-8.
483. Lee H, Te C, Koshy S, Teixeira JA, Pi-Sunyer FX, Laferrère B. Does ghrelin really matter after bariatric surgery? *Surg Obes Relat Dis*. 2006; 2(5):538-48.
484. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Frayo RS, Cummings DE. Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin-resistant obese adults relative to equally obese insulin-sensitive controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(4):1630-5.
485. Purnell JQ, Weigle DS, Breen P, Cummings DE. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or Cortisol levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(12):5747-52.
486. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin—the classical, resistin—the controversial, adiponectin—the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005; 19(4):525-46.

487. Katagiri H, Yamada T, Oka Y. Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals. *Circ Res.* 2007; 101(1):27-39.
488. Gable DR, Horel SJ, Humphries SE. Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2006; 188(2):231-44.
489. Schaffner A, Scholmerich J, Buchler C. Mechanisms of disease; adipocytokines and visceral adipose tissue-emerging role in non alcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005; 2(2):103-11.
490. Manco M, Fernandez-Real JM, Equitani E, Vendrell J, Valera Mora ME, Nanni G, Tondolo V, Calvani M, Ricart W, Castagneto M, Mingrone G. Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(2):483-90.
491. Cancelli R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, Coupaye M, Pelloux V, Hugol D, Bouillot JL, Bouloumié A, Barbatelli G, Cinti S, Svensson PA, Barsh GS, Zucker JD, Basdevant A, Langin D, Clément K. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes.* 2005; 54(8):2277-86.
492. Clement K, Viguerie N, Poitou C, Carette C, Pelloux V, Curat CA, Pelloux V, Curat CA, Sicard A, Rome S, Benis A, Zucker JD, Vidal H, Laville M, Barsh GS, Basdevant A, Stich V, Cancelli R, Langin D. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *FASEB J.* 2004; 18(14):1657-69.
493. Shargorodsky M, Flegal A, Boaz M, Gavish D, Zimlichman R. The effect of a rapid weight loss induced by laparoscopic adjustable gastric banding on arterial stiffness, metabolic and inflammatory parameters in patients with morbid obesity. *Int J Obes.* 2006; 30(11):1632-8.
494. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K, Moussa A, Mantzoros CS. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res.* 2003; 11(9):1048-54.
495. Delarue J, Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007; 10(2):142-8.

496. Morino K, Petersen KF, Shulman GI. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes*. 2006; 55(Suppl 2):9-15.
497. Kusunolri J, Kaoatani A, Moller DE. Modulation of fatty acid metabolism as a potential approach to the treatment of obesity and the metabolic syndrome. *Endocrine*. 2006; 29(1):91-100.
498. Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A, Manco M, Morroni M, Cinti S, Granzotto M, Vettor R, Camastra S, Ferrannini E. Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion. *Diabetes*. 2002; 51(1):144-51.
499. Adami GE, Parodi RC, Papadia E, Marinari G, Camerini G, Corvisieri R, Scopinaro N. Magnetic resonance spectroscopy facilitates assessment of intramyocellular lipid changes: a preliminary short-term study following biliopancreatic diversion. *Obes Surg*. 2005; 15(9):1233-7.
500. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, Mohammed BS. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004; 350(25):2549-57.
501. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006; 368(9548):1696-705.
502. Deacon CE. Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide 1. *Diabetes*. 2004; 53(9):2181-9.
503. Adam TC, Jocken J, Westerterp-Plantenga MS. Decreased glucagon-like peptide 1 release after weight loss in overweight/obese subjects. *Obes Res*. 2005; 13(4):710-6.
504. Borg CM, le Roux CW, Ghatei MA, Bloom SR, Pate AG, Iwin SJ. Progressive rise in gut hormone levels after Roux-en-Y gastric bypass suggests gut adaptation and explains altered satiety. *Br J Surg*. 2006; 93(2):210-5.
505. Lugari R, Dei Cas A, Ugolotti D, Barilli AL, Camellini C, Ganzerla GC, Luciani A, Salerni B, Mittenperger F, Nodari S, Gnudi A, Zandomeneghi R. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) secretion and plasma dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) activity

in morbidly obese patients undergoing biliopancreatic diversion. *Horm Metab Res.* 2004; 36(2):111-5.

506. Stanley S, Wynne K, Bloom S. Gastrointestinal satiety signals III. Glucagon-like peptide 1, oxyntomodulin, peptide YY, and pancreatic polypeptide. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004; 286(5):G693-7.
507. Andreelli F, Amouyal C, Magnan C, Mithieux G. What can bariatric surgery teach us about the pathophysiology of type 2 diabetes? *Diabetes Metabolism.* 2009; 35(6 Pt 2):499-507.
508. Turner RC, Holman RR, Matthews D, Hockaday TD, Peto J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism.* 1979; 28(11):1086-96.
509. Beckman LM, Beckman TR, Earthman CP. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass procedure: a review. *J Am Diet Assoc.* 2010; 110(4):571-84.
510. Kefurt R, Langer FB, Schindler K, Shakeri-Leidenmühler S, Ludvik B, Prager G. Hypoglycemia after Roux-En-Y gastric bypass: detection rates of continuous glucose monitoring (CGM) versus mixed meal test. *Surg Obes Relat Dis.* 2015; 11(3):564-9.
511. Himpens J, Verbrugghe A, Cadière GB, Everaerts W, Greve JW. Long-term results of laparoscopic Roux-en-Y Gastric bypass: evaluation after 9 years. *Obes Surg.* 2012; 22(10):1586-93.
512. Patti ME, Goldfine AB. Hypoglycaemia following gastric bypass surgery--diabetes remission in the extreme? *Diabetologia.* 2010; 53(11):2276-9.
513. Neff KJ, Olbers T, le Roux CW. Bariatric surgery: the challenges with candidate selection, individualizing treatment and clinical outcomes. *BMC Med.* 2013; 10;11:8.
514. Ribaric G, Buchwald JN, McGlennon TW. Diabetes and weight in comparative studies of bariatric surgery vs conventional medical therapy: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.* 2014; 24(3):437-55.

515. Lee WJ, Wang W, Lee YC, Huang MT, Ser KH, Chen JC. Effect of laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes mellitus: comparison of BMI>35 and <35 kg/m². J Gastrointest Surg. 2008; 12(5):945-52.